

体外肺切除術の安全性の確立に関する実験的研究

金沢大学医学部医学科外科学第一講座 (主任: 渡辺洋宇教授)

松 本 勲

体外肺切除術 (extracorporeal lung resection, ECLR) は術後合併症も少なくなく未だ確立された手技には至っていない。本研究では肺癌に対する ECLR の安全性の確立を目的として、実験 1 ではイヌで自家肺同所移植モデル (対照群) とリンパ節郭清を施行した部分肺移植モデル (R1 群, 肺門リンパ節のみ郭清; R2 群, 肺門, 縦隔リンパ節を郭清) を作成し、ECLR の手技上の問題点とリンパ節郭清の影響を検討した。実験 2 ではイヌで左肺の 2 時間温阻血モデルを作成し、再灌流障害に対する冷却保存, 肺血管床前灌流, 末梢循環不全改善薬の効果を検討した。実験 1 では対照群は 5 頭中 4 頭が長期生存し、術後合併症もほとんど認めなかった。R1 群は 7 頭中 4 頭が長期生存したが、R2 群では 7 頭中 3 頭に気管支縫合不全を認め、2 頭のみが長期生存した。R1 群と R2 群の各 1 頭で肺静脈吻合部の血栓による閉塞を認めた。胸部 X 線所見において R2 群では対照群および R1 群に比べ肺水腫が強く、遷延する傾向にあった。気管支吻合部の気管支鏡所見においても対照群および R1 群に対して、R2 群では吻合部の強い浮腫を認め、粘膜上皮の再生も遅延傾向にあった。気管支吻合部の健常部に対する組織血流比は、対照群では術後 3 日目で 62.6% と低下したが 7 日目には 80.5% と回復した。R1 群でも同様に術後 3 日目で 69.5% と低下したが 7 日目には 82.7% と回復した。一方、R2 群では術後 3 日目で 31.6% まで低下し、7 日、14 日でも 44.6%, 71.0% と対照群や R1 群に比べ血流の低下が強かった。実験 2 では温阻血対照群は非阻血対照群に対して動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO_2) の有意な低下 ($p < 0.01$), 肺血管外水分量 (extravascular thermal volume, ETV) および平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) の有意な上昇 ($p < 0.01$) を認めた。温阻血対照群では病理組織学的に肺胞中隔および肺胞内へ著しく好中球が浸潤し、肺胞内水腫・出血、および線維索性胸膜炎を認めた。末梢循環不全改善薬投与群および冷却群では温阻血対照群に対して再灌流後の PaO_2 は有意に高く ($p < 0.05$), ETV の上昇も抑制され ($p < 0.01$), 移植肺細胞内の ATP の減少を抑制する傾向を認めた。mPAP には有意差を認めなかった。病理組織学的にも末梢循環不全改善薬群および冷却群では、好中球の浸潤や肺胞内水腫・出血が抑制されていた。一方、前灌流群では温阻血対照群に対して ETV の上昇は有意に抑制された ($p < 0.05$) が、 PaO_2 と mPAP においては両群間で有意差はみられなかった。以上の結果より、ECLR においては、肺静脈吻合部の狭窄および血栓形成をきたさないよう留意するとともに、縦隔リンパ節郭清による気管支吻合部の血流の低下に対して、気管支吻合部の被覆など吻合部血流を充分維持する工夫が必要であると考えられる。また、体外での保存中の肺機能障害や虚血後再灌流障害の抑制に対しては末梢循環不全改善薬投与および冷却保存は有効であると考えられた。これらの手技、保存、再灌流障害の問題を解決することにより ECLR は臨床上安全に施行できる術式となるものと考えられる。

Key words extracorporeal lung resection, reperfusion injury, urinary trypsin inhibitor, topical cooling, pulmonary flushing

近年、肺癌症例は増加傾向にあり、非小細胞癌に対しては現在のところ外科的切除が根治性の期待できる唯一の治療法である。呼吸器外科領域の手術手技の進歩や周術期管理の発達に伴い、手術適応は低肺機能患者や高齢者にも拡大されている。しかし、低肺機能患者に対し肺全摘術を施行して術後に呼吸不全をきたしたり、肺機能および手技的な問題から全摘術は不可能とされて外科的切除以外の治療法が選択される場合もある。これらの症例の中には、いったん肺を体外に取り出し、病巣の存在する肺葉を取り除いて残存肺葉を再移植する手技、いわゆる体外肺切除術 (extracorporeal lung resection, ECLR) によって肺摘除術を避けることのできる症例が存在する。

腎臓領域では腎腫瘍に対して体外切除術は行われており、根治性の向上と安全性が得られている¹⁾。また、肝臓領域でもその臨床例が報告されている^{2,3)}。しかし、ECLR に関しては国外で数例の報告をみるのみであり、吻合部縫合不全を中心とする合併症も少なくなく、未だ確立された手技には至っていない⁴⁾。

ECLR では、出血量が少ない、良い視野のもとで手術が行える、肺動脈の再建が容易である、病巣を含む肺葉の切除が容易であり、術中の癌の浸潤範囲や病巣の状態を正確に把握することができることから、病巣の完全切除が可能であるなどの利点がある。反面、問題点としては部分肺移植であり肺動脈、気

平成 7 年 12 月 15 日受付, 平成 8 年 2 月 15 日受理

Abbreviations: CI, cardiac index; EC, energy charge; ECLR, extracorporeal lung resection; ETV, extravascular thermal volume; FIO_2 , fraction of inspiratory oxygen; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PaO_2 , arterial oxygen pressure; PWP, pulmonary wedge pressure; SOD, superoxide dismutase; UTI, urinary trypsin inhibitor

管支の再吻合に際して口径差があり、距離が充分にとれないなど手技的に難しいことがある。また、肺癌に対する ECLR ではリンパ節郭清により吻合部の十分な血行が期待できない。さらに肺容積の減少により死腔が存在し術後膿胸、空気漏れの遅延などの合併症の増加が予想される。特に肺移植時のリンパ節郭清に関する影響は現在までほとんど検討されておらず、重要な検討課題である。

一方、ECLR では同種肺移植と異なり免疫的な拒絶反応はないが、片肺をいったん体外に取りだして再吻合するまでの間、摘出肺は虚血状態に曝される。ECLR では2時間程度の保存時間が予想されるが、元来機能の悪い肺を再移植するので、体外での保存中の肺障害および再灌流障害を抑制する必要がある。

そこで著者は、ECLR を肺癌に対しての安全な術式として確立することを目的として、第一にイヌで自家肺同所移植モデルとリンパ節郭清を施行した部分肺移植モデルを作成し、その比較検討から ECLR の手技上の問題点とリンパ節郭清の影響を検討した。第二に、イヌで左肺の2時間温阻血モデルを作成し、冷却保存、肺血管床前灌流、末梢循環不全改善薬投与による肺の体外での保存の問題および再灌流障害の抑制効果を検討した。

対象および方法

Ⅰ. 実験 1

1. 実験動物

体重 8.5~16kg (平均 12.8kg) の雑種の成熟イヌ19頭を使用した。塩酸ケタミン (三共、東京) 10mg/kg および硫酸アトロピン (田辺、大阪) 0.02mg/kg の筋肉内注射による麻酔導入後、肘静脈に点滴路を確保した。気管内挿管下に臭化パンクロニウム (三共) 0.1mg/kg を静脈内注射し非動化した後、人工呼吸器 (Harvard apparatus 613, Massachusetts, USA) を用いて調節呼吸を行った。換気回数を20~25/分、1回換気量を 25ml/kg (片肺換気時は 15ml/kg) に設定した。術中は吸入気酸素濃度 (fraction of inspiratory oxygen, FI_{O_2}) を 50% ($FI_{O_2}=0.5$) とした。維持麻酔としてペントバルビタールナトリウム (ダイナボット、大阪) 30mg/kg と臭化パンクロニウムを適宜静脈内注射し非動化状態で実験を施行した。術後は自発呼吸が再開するまで人工呼吸管理を行い、呼吸状態に問題がないと判断した時点で抜管した。術中、術後にはセフェム系抗生剤を点滴静脈内注射した。

2. 自家肺移植モデルの作成

1) 対照群

対照群として5頭に左肺同所移植を施行した。イヌは右側臥位にし、左側胸部に皮膚切開を行い、僧帽筋、広背筋、前鋸筋を電気メスで切離して第5肋間で開胸し、胸腔内に到達した。ヘパリンナトリウム (清水、静岡) を100単位/kg 静脈内注射後、左主肺動脈、肺静脈の中核側を鉗子で遮断し切離した後に主気管支を切断し左肺を摘出した。左肺は 20cm H_2O の圧を加え膨張させた状態で摘出し、ヘパリンナトリウム2000単位を添加した4℃のEuro-Collins液 (ミドリ十字、大阪) 500ml で肺動脈から灌流後、1時間体外で保存した後に左肺を肺静脈、気管支、肺動脈の順に同所性に端々吻合した。リンパ節郭清は行わなかった (図 1A, B)。

2) 部分肺移植群

対照群と同様に左肺を摘出し、ヘパリンナトリウム2000単位

を添加した4℃のEuro-Collins液で灌流した後、前葉を後葉から分離した (図 1C)。上肺静脈後区枝および下肺静脈切断端は6-0ポリプロピレン糸 (エチコン、東京) にて縫合閉鎖した。1時間体外で保存した後に後葉を肺静脈、気管支、肺動脈の順に吻合した (図 1D)。下肺静脈は6-0ポリプロピレン糸にて上肺静脈前区枝と端々吻合し、後葉気管支は4-0ポリグリコネートモノフィラメント糸 (レダリー、東京) にて主気管支と端々吻合した。気管支の口径差が大きい場合はテレスコープ吻合を行った。肺動脈後葉枝は主肺動脈と6-0ポリプロピレン糸 (エチコン) にて端々吻合した。ついで、移植肺の換気を開始し、肺動脈の血流を再開させた。胸腔内に 16Fr の胸腔ドレナージチューブを留置し閉胸した。気胸のないことを確認し、肺を十分に膨張させた状態で胸腔ドレナージチューブを抜去した。

摘出肺の体外保存中に肺門リンパ節郭清のみを行ったものを R1 群 (7頭)、大動脈脱転を伴う系統的縦隔リンパ節郭清を行ったものを R2 群 (7頭) とした。

3. 胸部X線所見

各群ともに術後3日、7日、14日、21日、60日に胸部X線写真撮影を施行し、肺水腫、無気肺、胸水、肺炎の有無、およびその程度の所見を確認した。

4. 吻合部の気管支鏡所見、および気管支粘膜組織血流測定

各群ともに術後3日、7日、14日、21日、60日に気管支鏡 2T-10 (オリンパス、東京) にて気管支吻合部を観察し、経気管支鏡的に気管支粘膜の組織血流の測定を行った。測定にはレーザー組織血流計 (アドバンス、東京) を用い、得られた測定値 (ml/min/100g) から健常部気管支粘膜の組織血流量に対する吻合部気管支粘膜の組織血流量の比率 (%) を算出した。

5. 肺動脈造影所見

イヌの犠牲屠殺時に心肺を一塊として摘出した。肺動脈幹より造影剤イオベルソール (山之内、東京) を注入し、X線撮影を行い、肺動脈吻合部の狭窄の有無を検討した。

6. 病理組織学的検討

各群ともに犠牲屠殺時に肺動脈、および気管支の吻合部を含めて移植肺を摘出した。10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、肺動脈、肺静脈、気管支の吻合部、および末梢肺組織のパラフィン切片を作製し、HE染色、エラスチカ・ワン・ギーツン (Elastica van Gieson, EVG) 染色を施行した。

Ⅱ. 実験 2

1. 実験動物

体重 8.5~19kg (平均 12.4kg) の雑種の成熟イヌ34頭を使用した。実験1と同様に麻酔導入、点滴路確保、気管内挿管を行い、人工呼吸器を用いて調節呼吸を行った。換気条件は $FI_{O_2}=0.5$ 、換気回数20~25/分、1回換気量 25ml/kg (片肺換気時は 20ml/kg) に設定した。維持麻酔としてペントバルビタールナトリウム 30mg/kg、および臭化パンクロニウムを適宜静脈内注射し非動化した。イヌを仰臥位として、カットダウン法にて左腋下静脈を露出し、小児用5フレンチ、スワン・ガンズサーモダイレクションカテーテル (バクスター、東京) を挿入し、先端を肺動脈幹に留置した。また、カットダウン法にて右大腿動脈を露出し、サーミスタおよび電極付きカテーテル (ラングウォーター用カテーテル, LV-504, 日本光電、東京) を挿入し、先端を腹部大動脈に留置した。次いでイヌを右側臥位にし、実験1と同様に左側胸部開胸により胸腔内に到達した。左

側の気管支、肺動静脈周囲の結合織を充分に剝離 (hilar stripping) し、左気管支動脈を結紮切離した。ヘパリンナトリウムを100単位/kg 静脈内注射後、左主肺動脈および左心房をクランプし、左温阻血とした (図 2A)。左肺は 20cm H₂O で膨張させ左主気管支でクランプし、その中枢側気管支を切離し 4-0 ポリディオキサノン糸 (エチコン) にて再吻合した。阻血時間は2時間とした。ついで、右主気管支および右主肺動脈を露出し、血液再灌流後は右肺動脈を結紮し、右主気管支をクランプした。

2. 実験系の作成

1) 非阻血対照群

開胸、右肺動脈結紮、および右主気管支クランプの影響を検討するために、左側の気管支、肺動静脈周囲の結合織を充分に

剝離し、左気管支動脈の結紮切離後に温阻血を行わずに右肺動脈を結紮し、右主気管支をクランプした (6 頭)。

2) 温阻血対照群

温阻血モデルでいかなる処置も行わなかった (7 頭, 図 2A)。

3) 末梢循環不全改善薬 (urinary trypsin inhibitor, UTI) 投与群

温阻血モデルにおいて阻血前および再灌流直後に各々 UTI (ウリナスタチン, 持田, 東京) 2万単位/kg を静脈内注射した (7 頭, 図 2A)。

4) 冷却群

温阻血モデルにおいて阻血直後より Connaughton⁹⁾ の方法に準じ左肺をポリエチレンバッグで包み、肺門部で結紮した。左肺は膨張させた状態でガーゼで被覆し約 4℃ の碎氷水中で1時

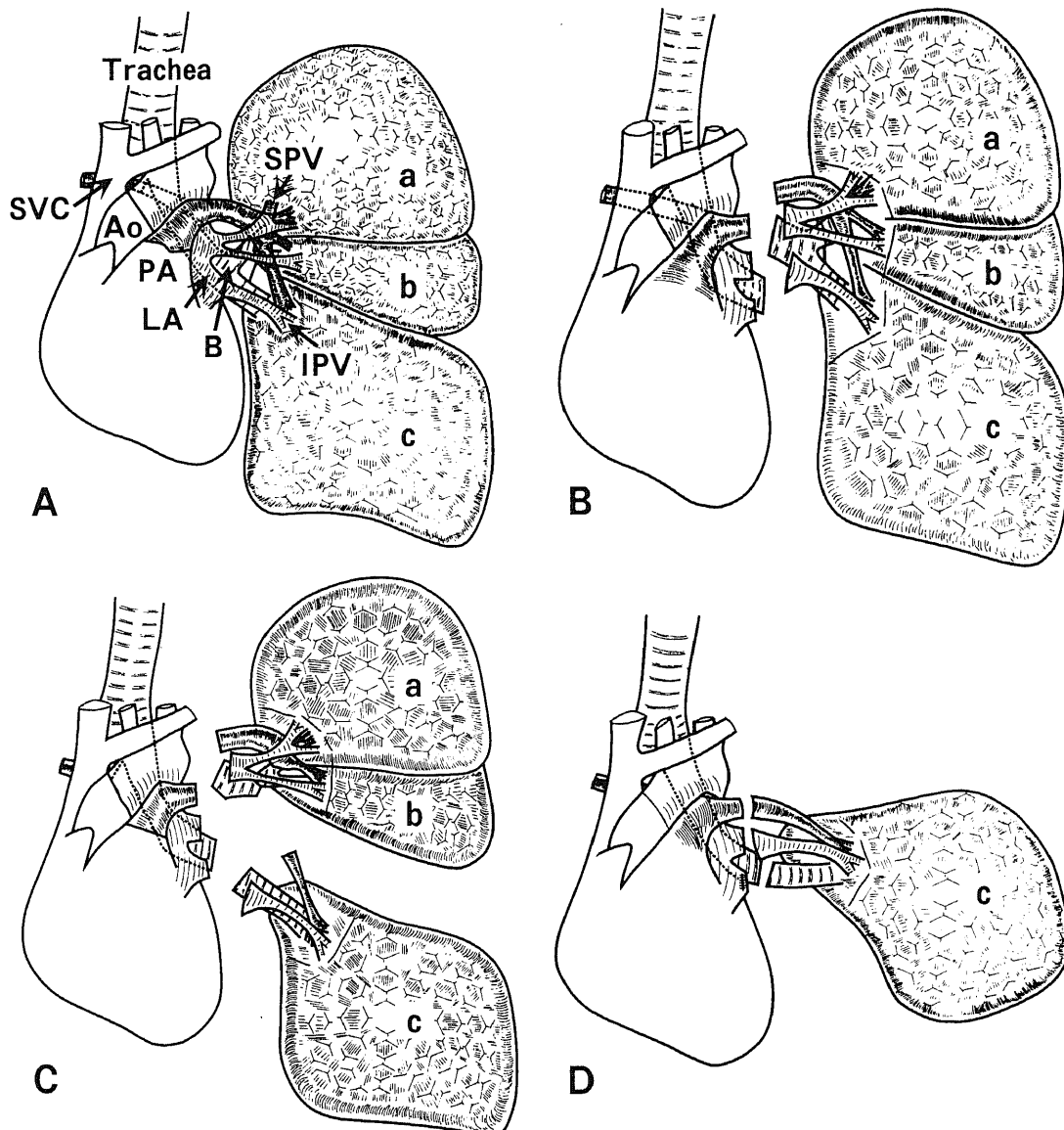


Fig. 1. The scheme of the procedure for lung autotransplantation and extracorporeal lung resection. (A) and (B) Control group, the left lung was orthotopically transplanted after left pneumectomy. (A)~(D) The extracorporeal lung resection group. The caudal lobe was extracorporeally divided from the cranial lobe after left pneumectomy. The isolated cranial lobe was re-implanted. SVC, superior vena cava; Ao, aorta; PA, pulmonary artery; LA, left atrium; B, bronchus; SPV, superior pulmonary vein; IPV, inferior pulmonary vein, a, cranial part of cranial lobe of left lung; b, caudal part of cranial lobe of left lung; c, caudal lobe of left lung.

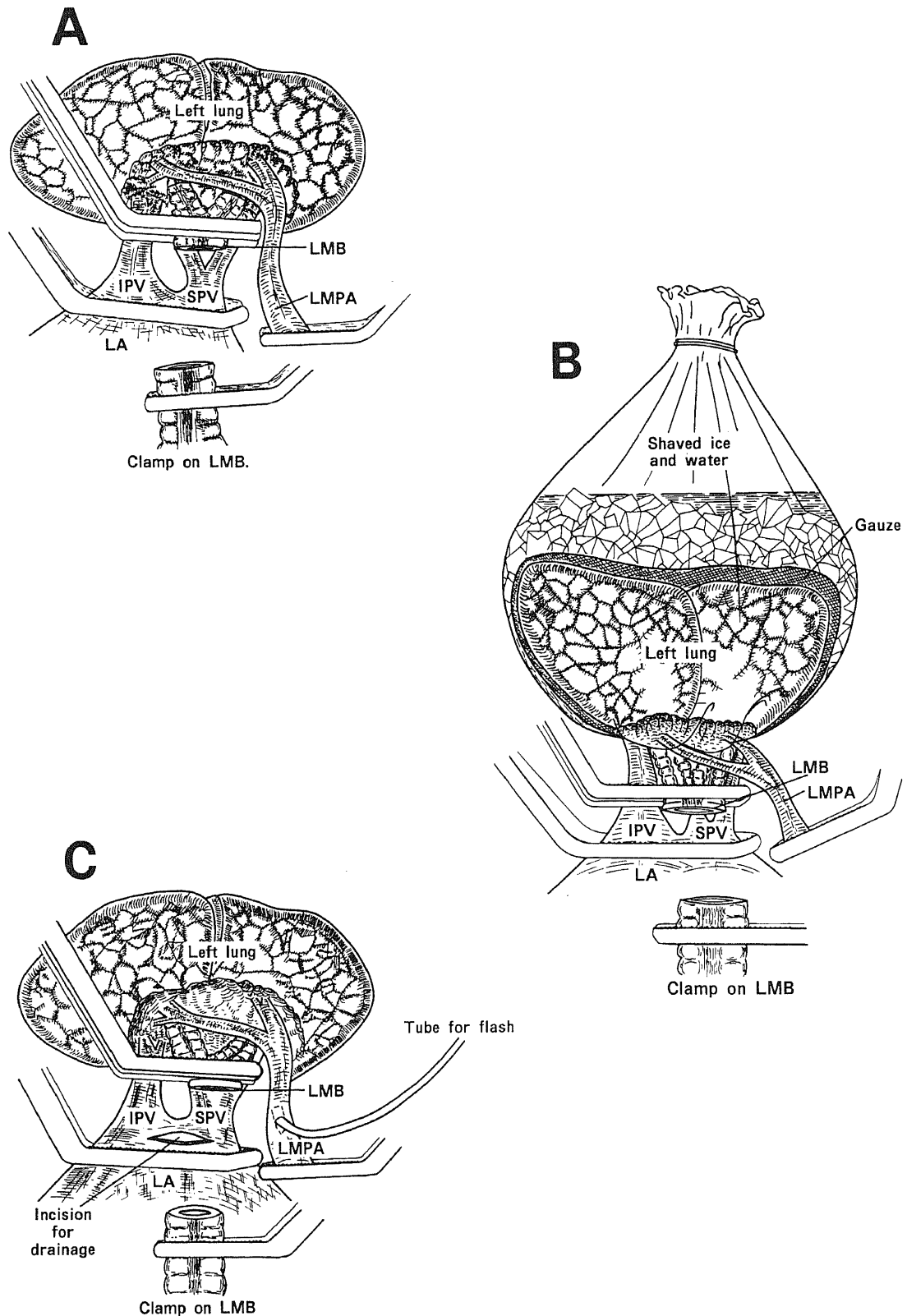


Fig. 2. The scheme of the normothermic preservation. (A) The scheme of the procedure of warm ischemic lung. The left lung was maintained for 2 hr in normothermic ischemia by clamping the left pulmonary artery and the left atrium. The left main bronchus was divided after clamping and bronchial anastomosis was underwent. (B) The scheme of the topical cooling group. The lung was covered with a polyethylene sac, which was tied around the hilum. This sac was filled with shaved ice and cold saline, maintaining the enclosed lung at approximately 4°C. (C) The scheme of the initial flush group. The left lung was perfused with 300 ml of lactated Ringer's solution by introducing a flush tube into the left main pulmonary artery. Pulmonary venous drainage was performed through an incision in the left atrium. LA, left atrium; B, bronchus; SPV, superior pulmonary vein; IPV, inferior pulmonary vein; LMB, left main bronchus; LMPA, left main pulmonary artery.

間30分間冷却保存した(図 2B)。その後徐々に移植肺の温度を室温に戻しながら主気管支を吻合した(7頭)。

5) 前灌流群

温阻血モデルにおいて阻血直後に左主肺動脈および左心房の左肺静脈流出口直前をクランプした。肺動脈クランプ末梢に挿入した輸液カテーテルより細胞外組成液(乳酸加リンゲル液, テルモ, 東京) 300ml で左肺を灌流し, 肺内血液を左房クランプ末梢の心房壁の切開口から洗い流した(図 2C)。灌流後, 肺動脈, 左心房の切開口は6-0ポリプロピレン糸にて縫合した(7頭)。

3. 肺機能および循環動態の測定

動脈血酸素分圧(arterial oxygen pressure, PaO_2), 肺血管外水分量(extravascular thermal volume, ETV), 平均肺動脈圧(mean pulmonary arterial pressure, mPAP), 心拍出係数

(cardiac index, CI), 肺動脈楔入圧(pulmonary wedge pressure, PWP)の測定を非阻血対照群では開胸時および右肺動脈・右主気管支クランプ後30分, 60分, 120分, 180分, 240分に, 他の4群では開胸時および再灌流後30分, 60分, 120分, 180分, 240分に行った。 PaO_2 はラングウォーター用カテーテルから採取した動脈血から測定した。ETVは肺水分量測定装置(MTV-1100, 日本光電)を用い, 0℃に冷却した3%食塩水をスワン・ガンズカテーテルより注入することにより, 熱・Na二重指示薬希釈法⁶⁷⁾にて測定した。mPAP, CI, PWPはスワン・ガンズカテーテルによって測定した。

4. 肺内エネルギー代謝の測定

移植肺のATP, ADP, AMP, エネルギーチャージ(energy charge, EC)を測定した。各群ともに開胸時, 再灌流後120分, 240分に左肺の一部を採取して直ちに液化窒素中で保存した。

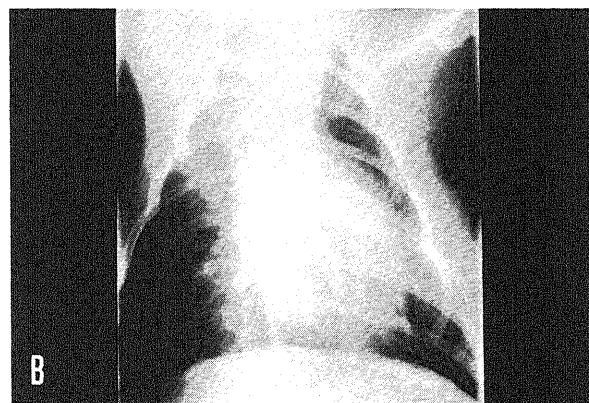


Fig. 3. Typical chest roentgenogram 3 days after surgery. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group.

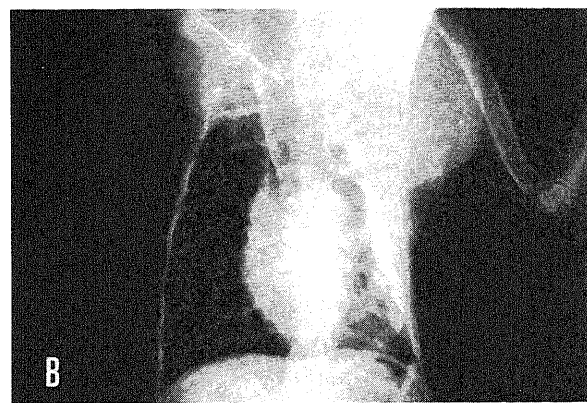
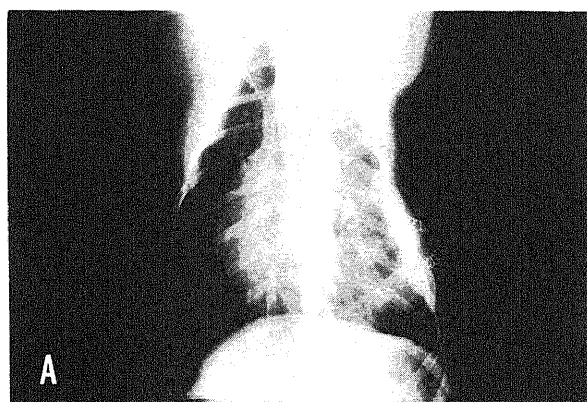


Fig. 4. Typical chest roentgenogram at sacrifice. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group.

凍結肺切片秤量の後、氷冷した0.6N過塩素酸を加えてよく混和し、20～25℃で10分間放置して除蛋白した。これを3000回転で15分間遠心し、得られた上澄みを試料として紫外線吸光度測定でATP, ADP, AMPの定量を行った。ATP, ADP, AMPは各々開胸時の測定値に対する各時間の測定値を百分率%で表し、エネルギーチャージは $ATP + 0.5ADP / (ATP + ADP + AMP)$ から計算した。

5. スーパーオキシドデスムターゼ (superoxide dismutase, SOD) 活性の測定

各群ともに開胸時、再灌流後30分、60分、120分、180分、240分にラングウォーター用カテーテルから採取した動脈血を3000回転、15分の遠心分離を行い上清を試料とした。検出剤としてニトロブルーテトラゾリウムを用い、スーパーオキシドアニオンによる還元呈色を分光光度計で測定し、その低下する程度を阻害率として求めSOD活性とした。

6. 病理組織学的検討

非阻血対照群では開胸時、右肺動脈・右主気管支クランプ後120分、240分に、その他の4群では開胸時、再灌流後120分、

240分に移植肺の一部を採取し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定後にパラフィン切片を作製し、HE染色およびEVG染色を施行した。

好中球の浸潤の程度は、-(なし), +(軽度), ++(中等度), +++(高度)の4段階に分類し、さらに限局性、またはびまん性に分類して評価した。胸膜炎、肺泡隔壁、肺泡内の水腫、出血の程度は-(なし), +(軽度), ++(中等度), +++(高度)の4段階に分類して評価した。

Ⅲ. 統計学的検討

測定結果は平均値±標準偏差 ($\bar{x} \pm SD$) で表した。百分率の比較検定には臨界比法を用い、3群以上の平均値の検定には二元配置分散分析後、Schefféの多重比較を用いた。危険率5%未満を有意差ありとした。

成 績

1. 実験 1

1. 血行遮断時間

対照群では平均145±19分、R1群で平均135±31分、R2群で

Table 1. Results of extracorporeal lung resection

Group	Dog No.	Complications	Survival (days)	Cause of death
Control	1	—	66	Sacrificed
	2	—	18	Weakening
	3	—	168	Sacrificed
	4	—	57	Sacrificed
	5	—	79	Sacrificed
R1	1	—	630	Alive
	2	—	608	Alive
	3	Pneumonia	12	Pneumonia
	4	—	32	Weakening
	5	—	90	Sacrificed
	6	Pyothorax	31	Bronchial fistula
	7	—	478	Sacrificed
R2	1	Bleeding	1	Bleeding
	2	Pneumonia	10	Bronchial fistula
	3	Pneumonia	7	Pneumonia
	4	Pneumonia	16	Bronchial fistula
	5	—	573	Sacrificed
	6	Pneumonia	26	Bronchial fistula
	7	Anastomotic stenosis	391	Sacrificed

Control, the left lung was orthotopically transplanted; R1, only hilar lymph node dissection was performed; R2, systematic hilar and mediastinal lymph node dissection was performed; —, nothing

Table 2. Chest X ray findings of extracorporeal lung resection

Group	Chest X ray findings on post operative time (days)									
	3		7		14		21		60	
	Edema	PE	Edema	PE	Edema	PE	Edema	PE	Edema	PE
Control	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—
R1	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
R2	++	++	++ ~ +++	++	++ ~ +++	++	—	+	—	—

—, nothing; +, mild; ++, moderate; ++, severe; edema, pulmonary edema; PE, pleural effusion; control, the left lung was orthotopically transplanted; R1, only hilar lymph node dissection was performed; R2, systematic hilar and mediastinal lymph node dissection was performed.

平均 141 ± 26 分であった。

2. 手術成績

各群の術後合併症、生存期間、死因を表1に示した。対照群では1頭が術後18日に衰弱死したが、他の4頭はいずれも犠牲死させるまで57～168日間合併症を認めずに生存した。R1群では3頭が術後12日(肺炎)、31日(気管支吻合部縫合不全)、32日(衰弱)に死亡したが、他の4頭は90日(犠牲死)、478日(犠牲死)、608日(生存中)、630日(生存中)生存した。症例6は剖検では肺は肝臓様に変化し、肺動静脈の血栓性閉塞を認めた。また、気管支吻合部縫合不全を認め、胸腔内に膿の貯留を認めた。R2群では5頭が術後1日(出血)、7日(肺炎)、10日(気管支吻合部縫合不全)、16日(気管支吻合部縫合不全)、26日(気管支吻合部縫合不全)に死亡した。長期生存した2頭のうち1頭は術後60日には気管支吻合部が肉芽により狭窄し、391日目の

剖検では気管支吻合部は閉塞し、移植肺は萎縮し器質化していた。術後573日生存した他の1頭も術後一過性に衰弱し体力回復に時間を要した。気管支吻合部縫合不全にて死亡した3頭のうち、症例4は剖検で肺動静脈が血栓によって閉塞していたが、他の2頭では肺動静脈の血栓形成を認めなかった。

3. 胸部X線所見

各群の経時的胸部X線所見を表2に示した。対照群では術後3日目に軽度の肺水腫を認めた(図3A)が、7日目には異常所見を認めなかった(図4A)。R1群では術後3日目には中等度の肺水腫を認めた(図3B)が、長期生存例では7日目には肺水腫も軽減し、14日目にはほとんどみられなかった(図4B)。また、術後3日目から14日目には死腔に貯留したと考えられる胸水を認めた。術後30日以内に死亡した2頭のうち1頭(症例3)では術後エア・ブロンコグラムや網状影など肺炎の所見を呈した。

Table 3. Bronchofiberscopic findings of bronchial anastomotic site in extracorporeal lung resection

Group	Bronchofiberscopic findings on post operative time (days)									
	3		7		14		21		60	
	Regene.	Inflam.	Regene.	Inflam.	Regene.	Imflam.	Regene.	Inflam.	Regene.	Inflam.
Control	—	+	+	+	Comp.	—	Comp.	—	Comp.	—
R1	—	+	+	+	Comp.	—	Comp.	—	Comp.	—
R2	—	+	+	+ ~ +	+	+	Comp.	—	Comp.	—

—, nothing; +, mild; ++, moderate; +++, severe; comp., complete regeneration; regene., regeneration of epithelium; inflam., inflammation of bronchial anastomotic site; control, the left lung was orthotopically transplanted; R1, only hilar lymph node dissection was performed; R2, systematic hilar and mediastinal lymph node dissection was performed.

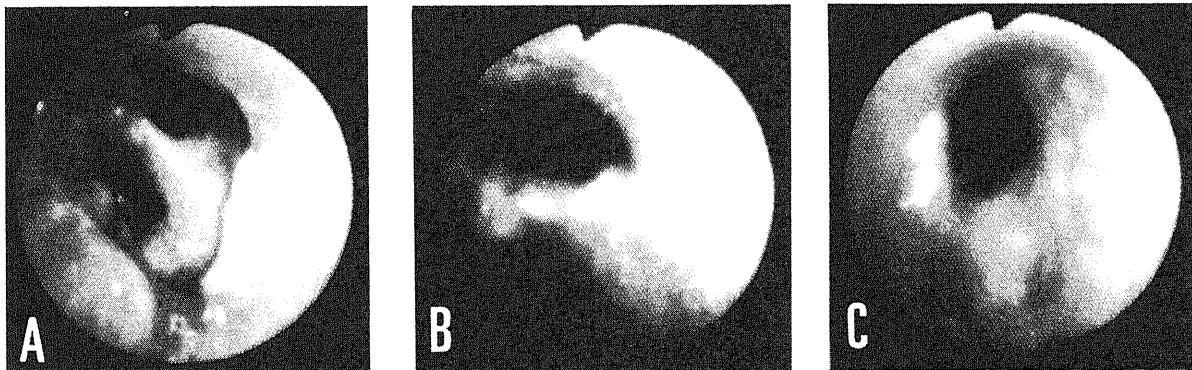


Fig. 5. Bronchofiberscopic findings 3 days after surgery. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group.

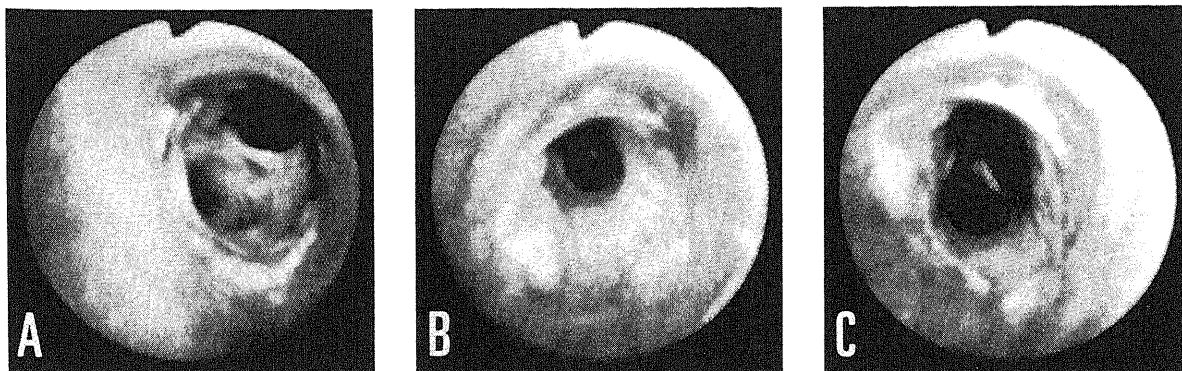


Fig. 6. Bronchofiberscopic findings at sacrifice. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group.

他の1頭(症例6)では術後3日目より移植肺の含気は不良であり徐々に胸水の量も増加した。R2群では、術後3日目では肺水腫と胸水貯留を認め(図3C)、7日目でも中等度から高度の肺水腫を認めた。また、全例に術後胸水貯留を認めた。長期生存例では21日目には肺水腫はみられなくなり、胸水量も減少した(図4C)。術後30日以内に死亡した5頭中4頭(症例2, 3, 4, 6)では術後早期から肺の含気は不良であった。長期生存した2頭中1頭(症例7)では60日の観察時まで含気は良好であったが、術後1年目には無気肺となっていた。

4. 吻合部気管支鏡所見

各群の経時的気管支鏡所見を表3に示した。対照群では術後3日目では気管支吻合部に軽度の浮腫や発赤の炎症所見を認めた(図5A)。7日目では5頭中2頭に軽度の炎症所見を認めたが、中等度の粘膜上皮の再生を認めた。14日目以降は粘膜上皮の再生はほぼ完成しており、炎症所見も認めなかった(図6A)。また、全経過を通じて吻合部狭窄、縫合不全は認めなかった。R1群では術後3日目では吻合部は浮腫状で発赤も強くみられた(図5B)。長期生存例では対照群と同様に術後14日目以降は吻合部の炎症所見は認めず、吻合部は粘膜上皮で覆われていた(図6B)。気管支吻合部縫合不全、膿胸を認めた症例6では術後7日目にも吻合部は浮腫状で発赤も強く、吻合部末梢は暗赤色で壊死状となっていた。R2群の症例2, 4, 6では、7日目には吻合部から胸水と思われる液体が漏出し縫合不全の所見を呈し、死亡時まで吻合部の浮腫を認めた。長期生存した2頭でも術後3日目、7日目には吻合部の強い浮腫と発赤を認めた(図5C)。吻合部の粘膜上皮再生は3日目、7日目でもほとんどみられなかった。しかし、14日目には浮腫などの炎症所見は軽減し、21日目には浮腫は消失し粘膜の色調も良好となった(図6C)。しかし、症例7では徐々に吻合部が狭窄し、術後1年目には肉芽にて完全閉塞した。

5. 気管支吻合部組織血流

各群の健常気管支に対する気管支吻合部の組織血流量の比率

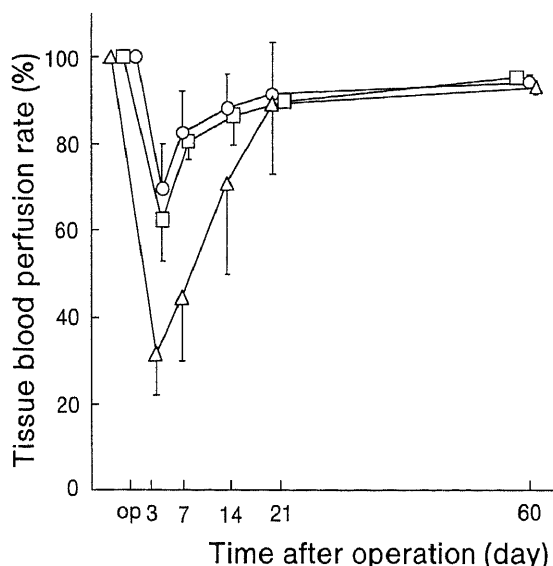


Fig. 7. Changes in tissue blood perfusion ratio of the bronchial anastomotic site. Data are shown as $\bar{x} \pm SD$ of the percentage from the value of the right main bronchus. □, control group; ○, R1 group; △, R2 group.

(%)の経時的变化を図7に示した。対照群では術後3日目では62.6±9.6%と気管支吻合部の組織血流は低下したが、7日目には80.5±4.2%まで回復した。R1群では術後3日目では69.5±10.3%と低下したが7日目には対照群と同様に82.7±9.3%まで吻合部血流は増加した。R2群では術後3日目では31.6±9.5%まで低下し、7日目でも44.6±14.6%と低値を示した。しかし術後14日目、21日目には71.0±20.9%、89.2±16.1%と徐々に血流は増加し、術後60日目には93.0±2.0%とほぼ健常部と同等にまで回復した。統計学的には有意差は認めなかったものの、対照群やR1群に比べてR2群では術後3, 7, 14日目において吻合部血流が低下する傾向を認めた。

6. 肺動脈造影所見

対照群、R1群、R2群ともに長期生存例では動脈相、静脈相

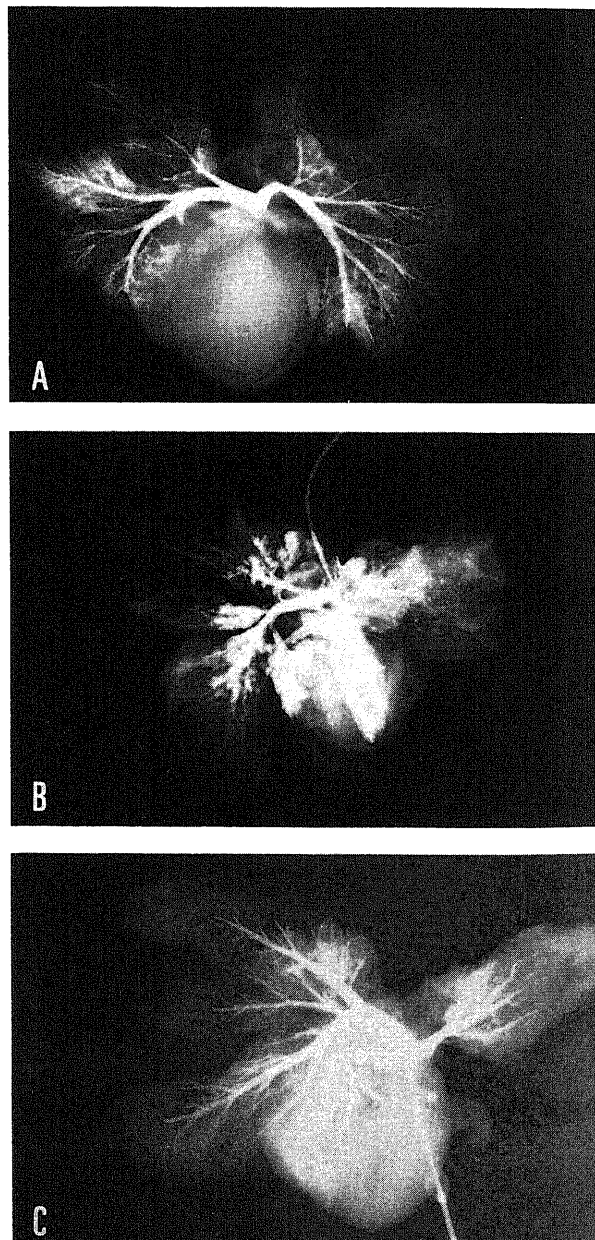


Fig. 8. Pulmonary angiogram of the transplanted lung. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group.

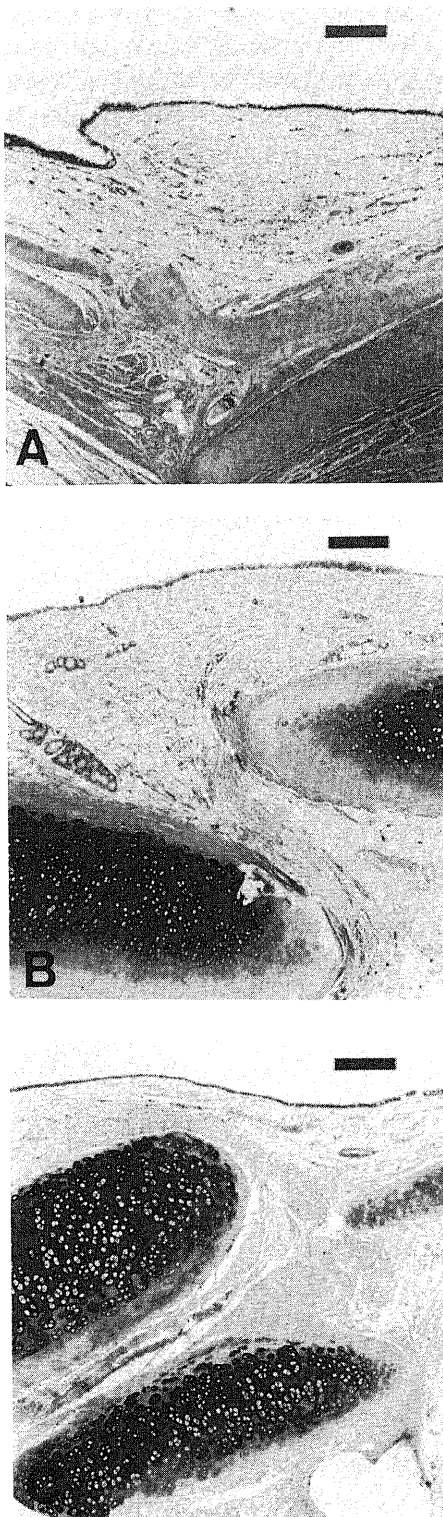


Fig.9. Photomicrographs of the bronchial anastomosis at sacrifice. (A) Control group. The mucosa is completely covered by regenerative epithelium. Fibrous tissue is regularly arranged in the intercartilaginous space. Inflammatory cells were scarce. (B) R1 group. The tracheal cartilages overlap at telescoped anastomosis. The mucosa is completely covered by regenerative epithelium. Fibrous tissue is regularly arranged in the intercartilaginous space with no evidence of inflammatory cell infiltration. (C) R2 group. This group shows similar findings to R1 group. A, B, C. HE stain. Scale bar indicates 500 μ m.

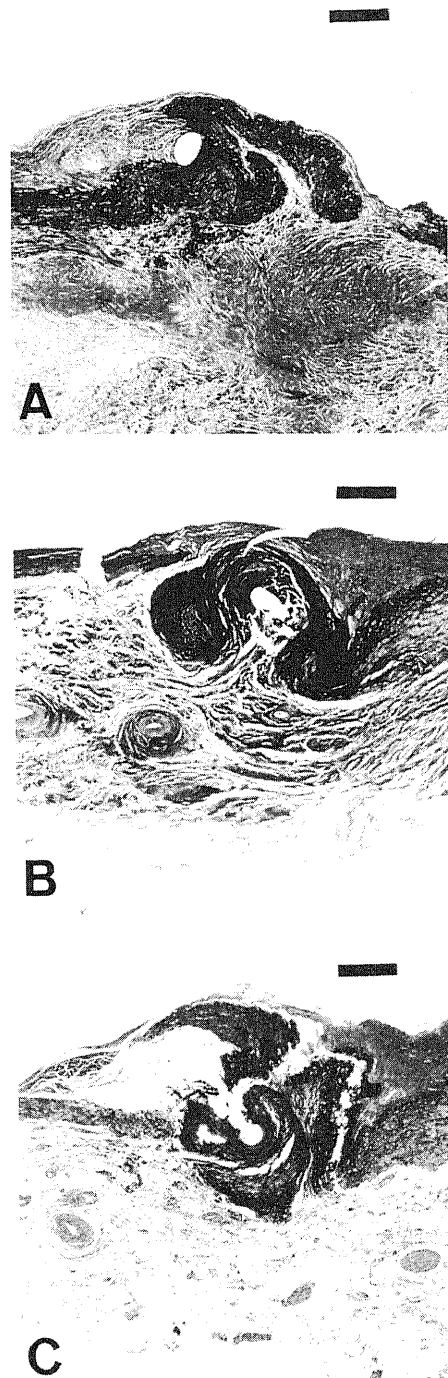


Fig.10. Photomicrographs of the anastomosis of pulmonary artery at sacrifice. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group. All the three groups show similar findings. The anastomotic site is covered with regenerative endothelium which is similar in morphological findings to normal pulmonary artery. Dense fibrous tissue is seen in the subendothelial layer. A, B, C. EVG stain. Scale bar indicates 250 μ m.

ともに造影剤の流れは良好であり，肺動静脈の狭窄やねじれを認めなかった (図 8A, B, C)。

7. 長期生存例の組織学的所見

1) 気管支吻合部の組織学的所見

対照群では吻合部の気管支粘膜上皮は完全に再生し，気管支軟骨間では膠原線維の配列は正常組織と同様であり炎症細胞

浸潤はほとんど認めなかった (図 9A)。R1 群でテレスコープ吻合を行った症例では気管支軟骨間には多少のずれがあったが，吻合部の気管支粘膜上皮は完全に再生していた。気管支軟骨間では膠原線維の配列は正常組織と同様であり，炎症細胞浸潤は

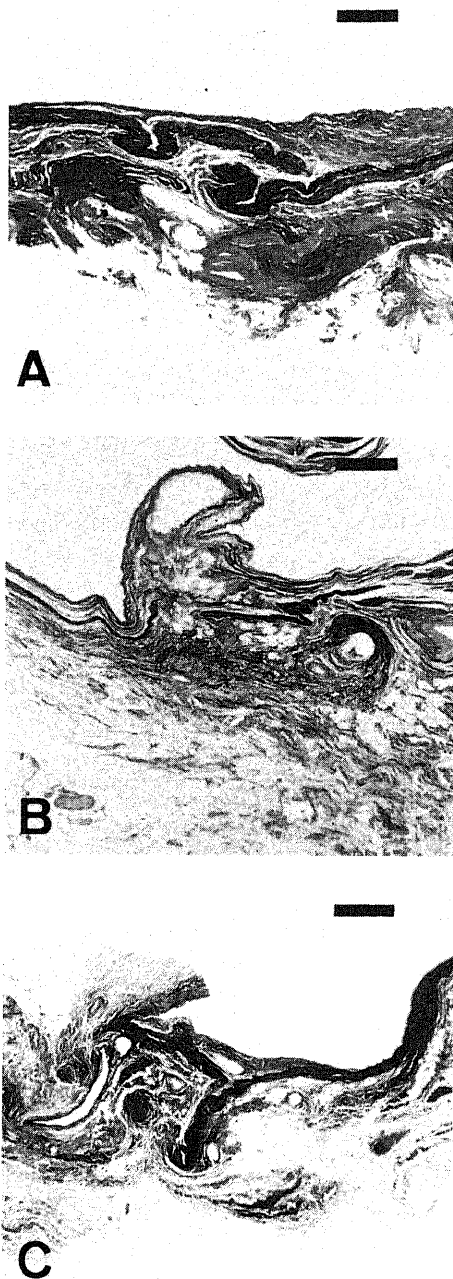


Fig. 11. Photomicrographs of the anastomosis of pulmonary vein at sacrifice. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group. All three groups show similar findings. The anastomotic site is covered with regenerative endothelium which is similar in morphological findings to normal pulmonary vein. Dense fibrous tissue is seen in the subendothelial layer. Internal elastic lamina is not attached. A, B, C. EVG stain. Scale bar indicates 250 μ m.

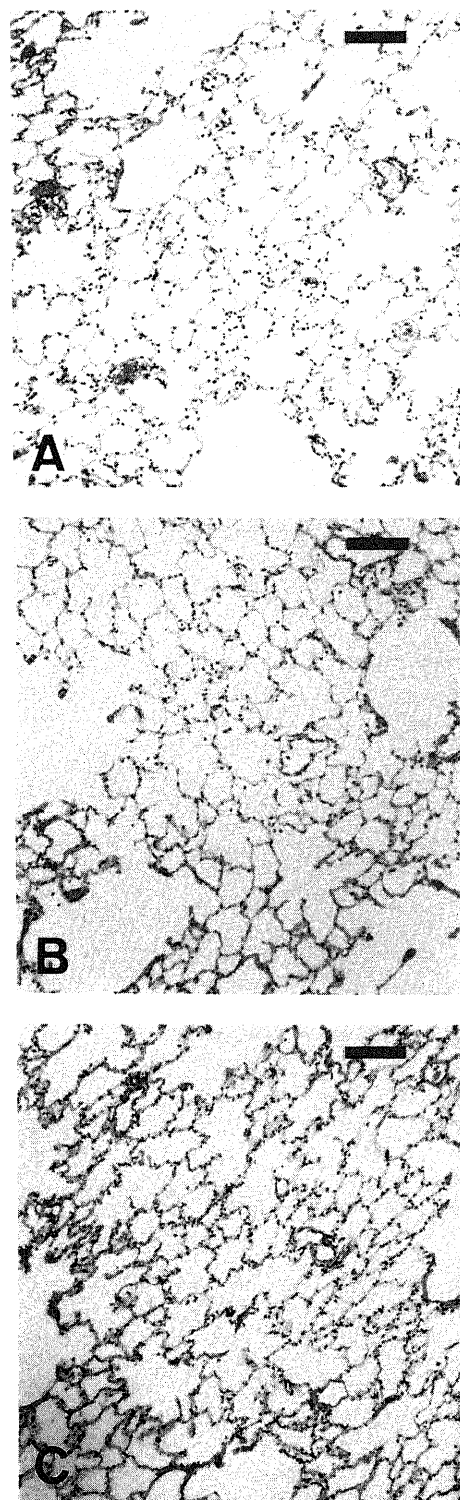


Fig. 12. Photomicrographs of the transplanted lung. (A) Control group. (B) R1 group. (C) R2 group. All three groups show preserved normal alveolar architecture. HE stain. Scale bar indicates 1 mm.

ほとんど認めなかった(図9B). R2群でもR1群と同様の所見であった(図9C).

2) 肺動脈吻合部の組織学的所見

対照群(図10A), R1群(図10B), R2群(図10C)ともに吻合部の内皮細胞は完全に再生して, 周囲の内皮細胞と全く同じ形態を示していた. 吻合部周囲には密な線維性の瘢痕組織が形成されており, 少数のマクロファージの浸潤がみられ, 縫合糸に対する軽度の異物反応と考えられたが良好な癒合状態を示して

いた.

3) 肺静脈吻合部の組織学的所見

対照群(図11A), R1群(図11B), R2群(図11C)ともに吻合部の内皮細胞は完全に再生し, 血管壁は線維性組織に置換しており, 良好な癒合状態を示していた. 少数のマクロファージの浸潤がみられ, 縫合糸に対する軽度の異物反応と考えられた. 内弾性板は断裂したままであった.

4) 移植肺の組織学的所見

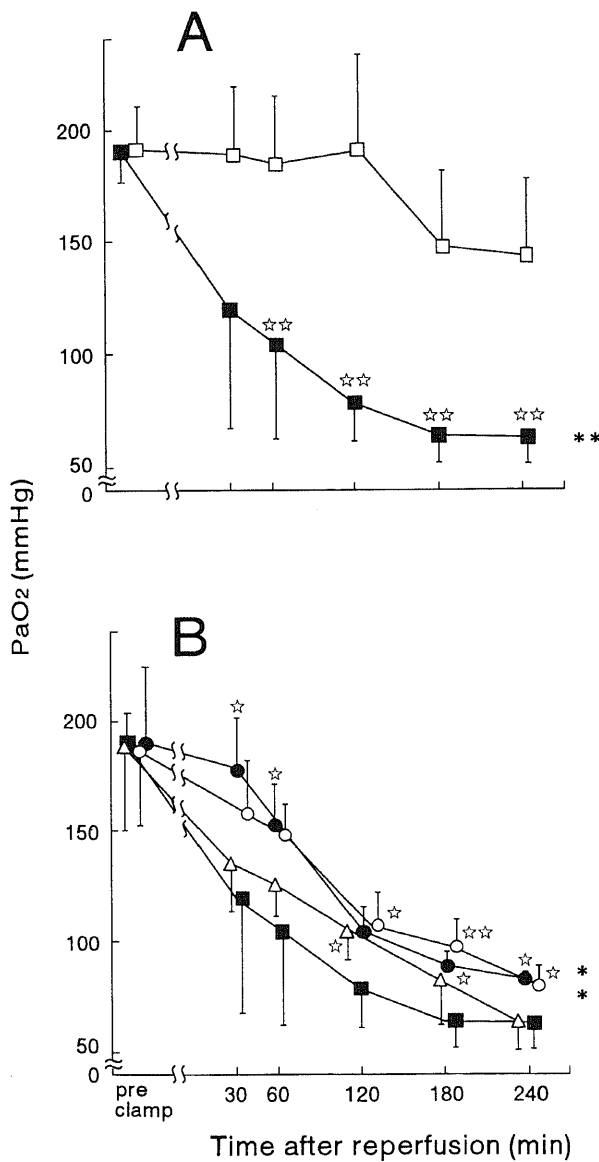


Fig.13. Changes in PaO₂. (A) Changes in PaO₂ after clamping of the right pulmonary artery and the right main bronchus. (B) Changes in PaO₂ before and after reperfusion. Data are shown as $\bar{x} \pm SD$. □, nonischemic control group; ■, ischemic control group; ●, UTI group; ○, cooling group; △, flush group. *, P<0.05, **, P<0.01 versus non ischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by two-way ANOVA; ☆, P<0.05; ☆☆, P<0.01 versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by Scheffé's method after two-way ANOVA.

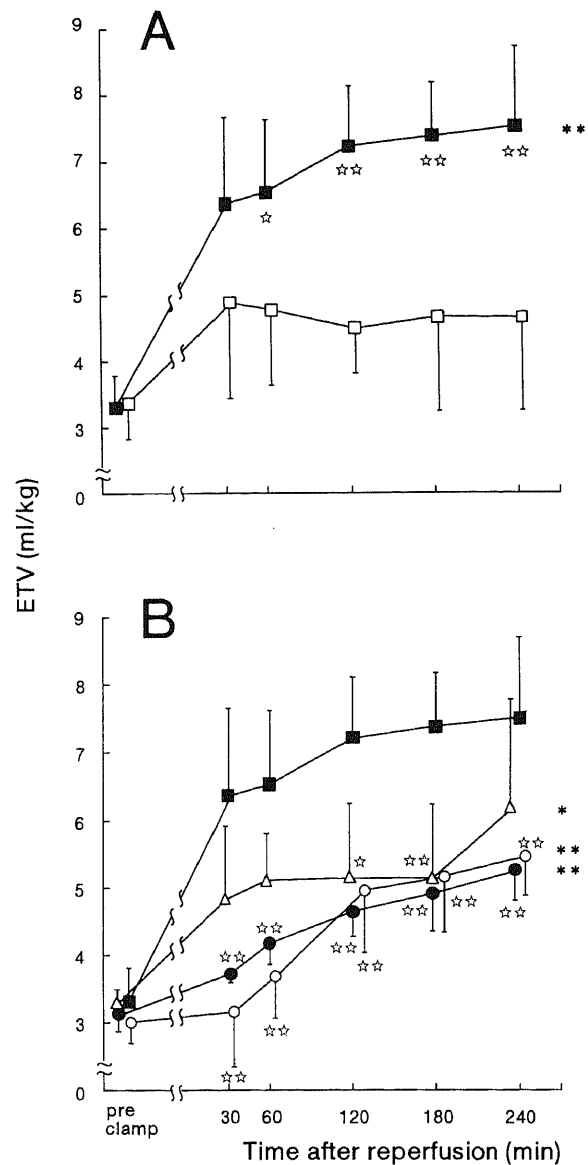


Fig.14. Changes in ETV. (A) Changes in ETV after clamping of the right pulmonary artery and the right main bronchus. (B) Changes in ETV before and after reperfusion. Data are shown as $\bar{x} \pm SD$. □, nonischemic control group; ■, ischemic control group; ●, UTI group; ○, cooling group; △, flush group. *, P<0.05, **, P<0.01 versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by two-way ANOVA; ☆, P<0.05; ☆☆, P<0.01 versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by Scheffé's method after two-way ANOVA.

対照群 (図 12A), R1 群 (図 12B), R2 群 (図 12C) とともに同様の所見を示した。気腫性変化が所々に認められたが、肺胞構造は保たれ含気は良好であった。肺胞隔壁の肥厚および炎症細胞浸潤は認められなかった。胸膜は全体的に線維性に肥厚していた。

II. 実験 2

1. 動脈血酸素分圧 (PaO_2 , mmHg)

非阻血対照群では経時的に有意な PaO_2 の変動を示さなかつ

た。一方、温阻血対照群では阻血前値に比べて再灌流30分以降の PaO_2 が有意に低かった ($p < 0.01$)。全経過を比較して非阻血対照群に対して温阻血対照群では有意に PaO_2 は低く ($p < 0.01$)、各時間毎の比較でも再灌流後60分以降は有意に PaO_2 は低値であった ($p < 0.01$) (図 13A)。

一方、UTI 投与群は温阻血対照群に対し全経過を比較して有意に PaO_2 は良好であった ($p < 0.05$)。各時間毎に比較すると再灌流後30分、120分を除き有意差を認めた。冷却群は全経過を

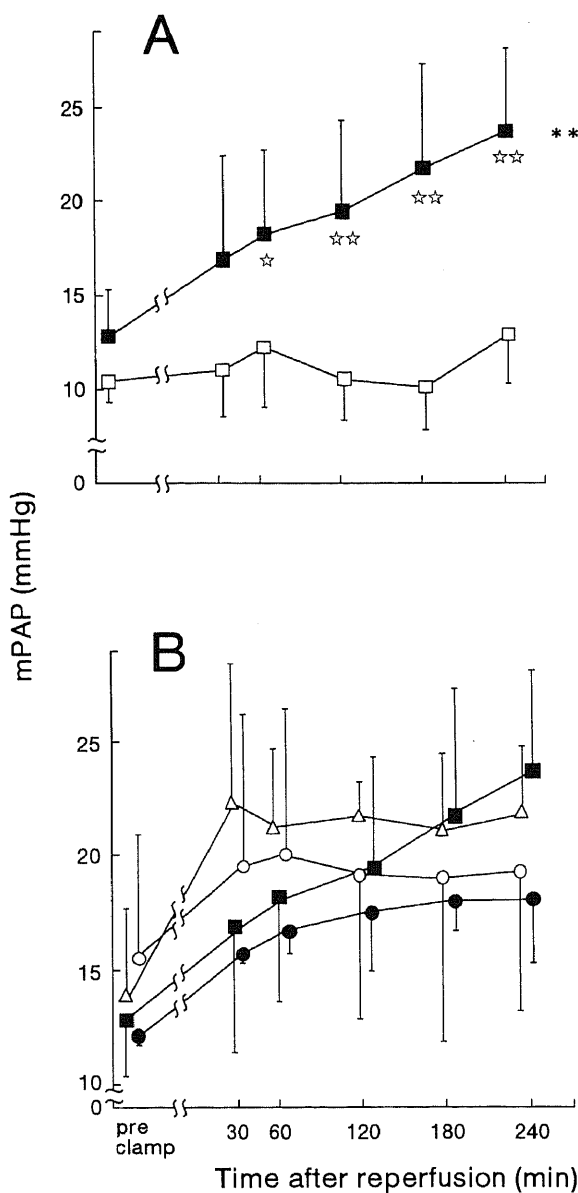


Fig. 15. Changes in mPAP. (A) Changes in mPAP after clamping of the right pulmonary artery and the right main bronchus. (B) Changes in mPAP before and after reperfusion. Data are shown as $\bar{x} \pm \text{SD}$. □, nonischemic control group; ■, ischemic control group; ●, UTI group; ○, cooling group; △, flush group. *, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$ versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by two-way ANOVA; ☆, $P < 0.05$; ☆☆, $P < 0.01$ versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by Scheffé's method after two-way ANOVA.

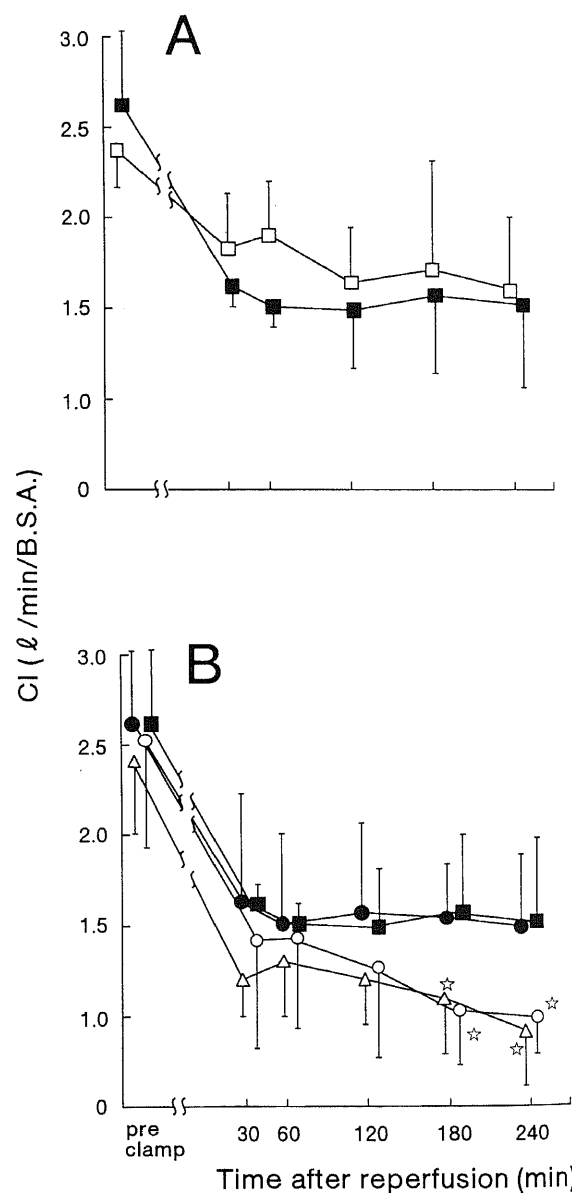


Fig. 16. Changes in CI. (A) Changes in CI after clamping of the right pulmonary artery and the right main bronchus. (B) Changes in CI before and after reperfusion. Data are shown as $\bar{x} \pm \text{SD}$. □, nonischemic control group; ■, ischemic control group; ●, UTI group; ○, cooling group; △, flush group. *, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$ versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by two-way ANOVA; ☆, $P < 0.05$; ☆☆, $P < 0.01$ versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by Scheffé's method after two-way ANOVA.

比較して温阻血対照群に対し有意に良好であり ($p < 0.05$), 各時間毎の比較では再灌流後120分以降で有意差を認めた。前灌流群は温阻血対照群に対して全経過を比較して PaO_2 の変動に有意差を認めなかったが, 再灌流後120分で有意に前灌流群の PaO_2 は良好であった ($p < 0.05$, 図 13B)。

2. 肺血管外水分量 (ETV, ml/kg)

非阻血対照群では経時的に有意な ETV の変動を示さなかった。一方, 温阻血対照群では開胸時に比べて, 30分以降では有意に ETV は高値を示した ($p < 0.01$)。全経過を比較すると温阻血対照群は非阻血対照群に対し有意に ETV は高く ($p < 0.01$), 各時間毎の比較でも60分以降で有意に温阻血対照群の ETV は高値であった ($p < 0.01$, 図 14A)。一方, UTI 投与群は温阻血対照群に対し全経過を比較して有意に ETV の上昇が抑制され ($p < 0.01$), 各時間毎に比較すると30分以降で有意差を認めた。冷却群でも温阻血対照群に対し全経過を比較して有意に ETV の上昇が抑制され ($p < 0.01$), 各時間毎の比較では30分以降で有意差を認めた。また, 前灌流群でも温阻血対照群に対し全経過を比較して有意に ($p < 0.05$) ETV の上昇が抑制され, 各時間毎の比較では120分, 180分で有意に低値を示した (図 14B)。

3. 肺機能および循環動態の測定

mPAP は非阻血対照群では経時的に有意な変動を示さなかった。温阻血対照群も再灌流後に mPAP が上昇する傾向を認めたが, 有意な変動ではなかった。全経過の比較では非阻血対照群に対し温阻血対照群では有意に mPAP は高く ($p < 0.01$), 各時間毎の比較でも60分以降で有意に mPAP は高値であった ($p < 0.01$, 図 15A)。一方, UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群はともに再灌流後に上昇する傾向を認めたが有意な変動ではなかった。全経過の比較でも温阻血対照群に対し有意差を認めなかった (図 15B)。

CI は非阻血対照群, 温阻血対照群ともに開胸時に比べて30分まで有意に CI が低下した ($p < 0.05$) が, 60分以降は有意な変化を示さなかった。全経過を比較しても非阻血対照群と温阻血対照群の間には有意差を認めなかった (図 16A)。UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群はともに再灌流後に CI が低下する傾向を示したが, 有意な変動は認めなかった。各時間毎に CI を比較すると, 冷却群, 前灌流群では温阻血対照群, UTI 投与群に対し180分, 240分まで有意に CI は低かった ($p < 0.05$, 図 16B)。

PWP は非阻血対照群では経時的に有意な PWP の変動はみられなかった。温阻血対照群でも PWP が経時的に上昇する傾向を示したが, 有意な PWP の変動はみられなかった (図 17A)。一方, UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群では各群ともに経時的に PWP が上昇する傾向にあったが, 有意な変動を認めなかった。また, 全経過の比較で各群ともに温阻血対照群に対し有意な変動を認めなかった (図 17B)。

4. 肺内エネルギー代謝の測定

開胸時を100とした ATP 値は温阻血対照群, UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群ともに有意差を認めないものの経時的に減少する傾向を示した。また各群の全経過の比較では温阻血対照群に対し, UTI 投与群, 冷却群において ATP の減少が抑制される傾向にあった (図 18A)。開胸時を100とした ADP 値は経時的に各群ともに有意な変化を認めず, 全経過の比較でも温阻血対照群に対し, UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群ともに有意差を認めなかった (図 18B)。開胸時を100とした AMP 値は各群ともに有意差を認めないものの経時的に減少する傾向を示した。ま

た, 全経過の比較でも温阻血対照群に対し, UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群ともに有意差を認めなかった (図 18C)。EC では対照群, UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群ともに経過中ほとんど変化が認められず, 各群間の有意差も認められなかった (図 18D)。

5. SOD 活性の測定 (%)

温阻血対照群では阻血前値に比べて再灌流後30分, 60分まで有意に高かった ($p < 0.05$)。全経過を比較して温阻血対照群に対し

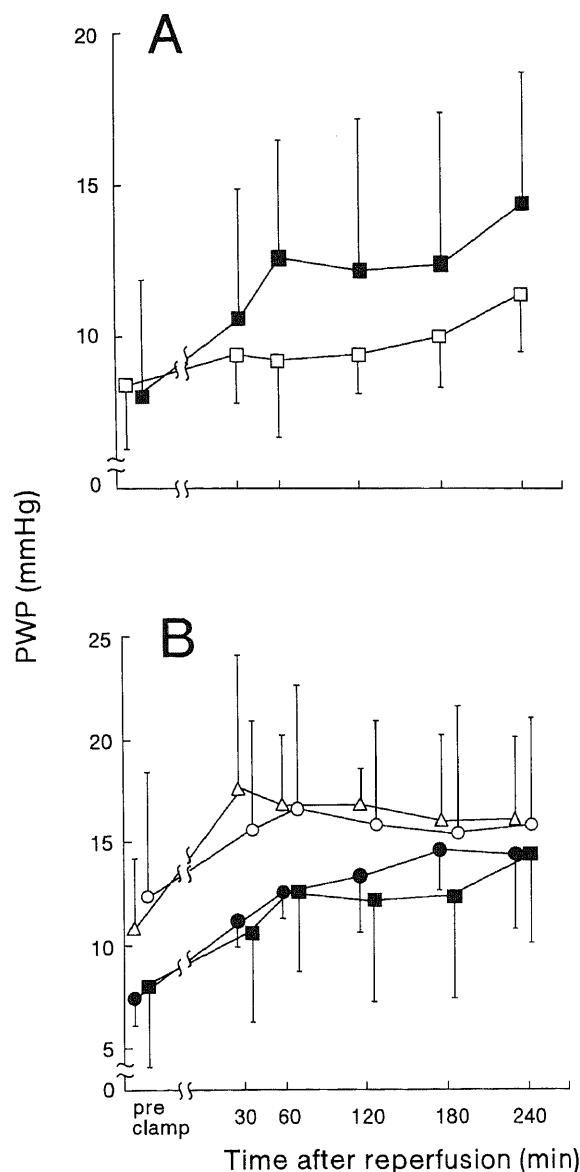


Fig. 17. Changes in PWP. (A) Changes in PWP after clamping of the right pulmonary artery and the right main bronchus. (B) Changes in PWP before and after reperfusion. Data are shown as $\bar{x} \pm \text{SD}$. □, nonischemic control group; ■, ischemic control group; ●, UTI group; ○, cooling group; △, flush group. *, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$ versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by two-way ANOVA; ☆, $P < 0.05$; ☆☆, $P < 0.01$ versus nonischemic control group in fig. A., and versus ischemic control group in fig. B., by Scheffé's method after two-way ANOVA.

Table 4. Histopathological findings of the transplanted lung

Time	Preservation method	No. of dogs used	Neutrophilic infiltration		Fibrinous pleulitis	Intralveolar change	
			Interstitium	Alveoli		Edema	Hemorrhage
Before reperfusion	Nonischemia	3	+, focal	—	—	—	—
	Control	3	+, focal	—	—	—	—
	UTI	3	+, focal	—	—	—	—
	Cooling	3	+, focal	—	—	—	—
	Flush	3	+, focal	—	—	—	—
2 hr after reperfusion	Nonischemia	3	+, focal	—	—	—	—
	Control	3	# ~ #, diffuse	+ ~ #, diffuse	+	+	+
	UTI	3	+, diffuse	+, focal	+	+	+
	cooling	3	+, diffuse	+, focal	+	+ ~ #	+
	Flush	3	+ ~ #, diffuse	+, focal	+	+	+
4 hr after reperfusion	Nonischemia	3	+, focal	—	—	+	—
	Control	3	#, diffuse	#, diffuse	#	#	#
	UTI	3	#, diffuse	+, focal	+	+	+
	Cooling	3	#, diffuse	+, focal	+	+	+
	Flush	3	#, diffuse	+, diffuse	+	+	+

Nonischemia, group in which only ligation of right pulmonary artery and clamp on right main bronchus were done.; control, group in which no treatment was done during 2 hr ischemia.; UTI, group in which injection of UTI was done.; cooling, group in which cooling was done during 2 hr ischemia.; flush, blood was washed out before reperfusion.; —, nothing; +, mild; #, moderate; #, severe; focal, focal neutrophilic infiltration; diffuse, diffuse neutrophilic infiltration.

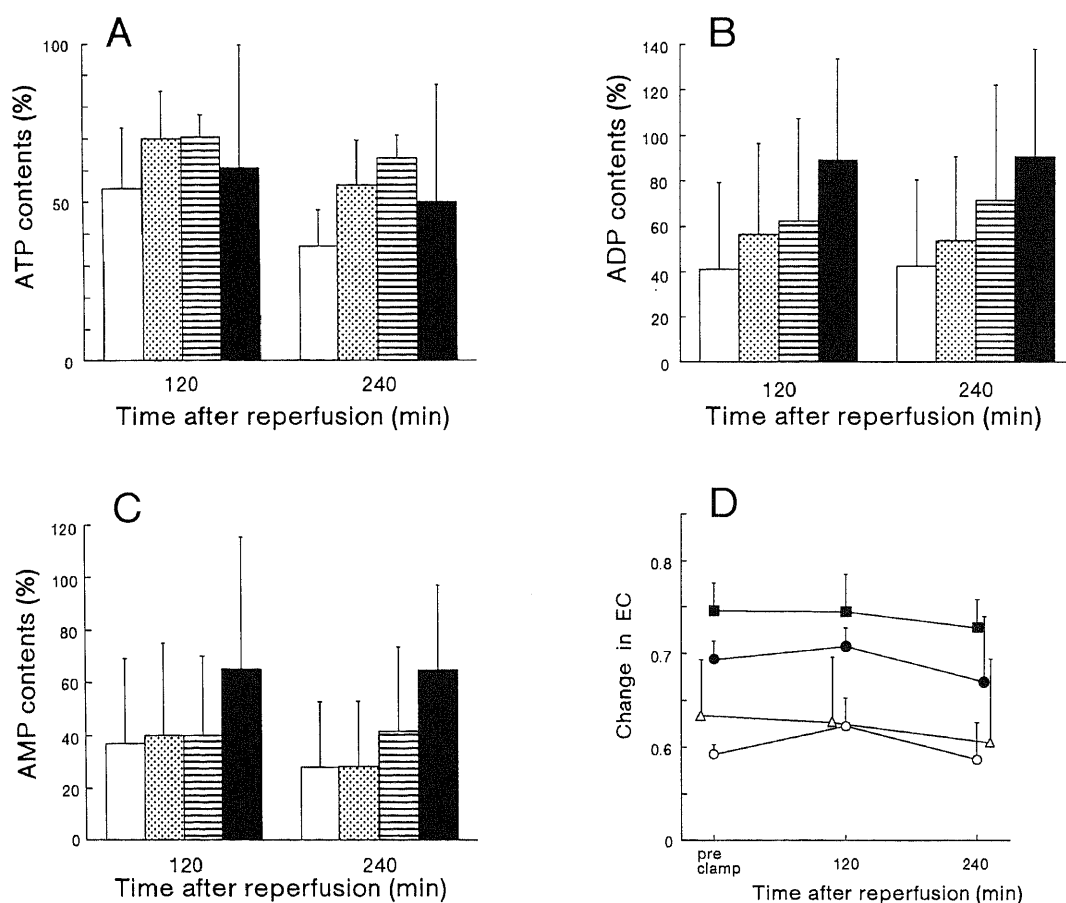


Fig. 18. Changes in ATP, ADP, AMP, EC. (A) Changes in ATP contents of the left lung before and after reperfusion. (B) Changes in ADP contents. (C) Changes in AMP contents. (D) Changes in energy charge ($EC = \frac{ATP + 0.5ADP}{ATP + ADP + AMP}$). Each data of A, B and C is shown as $\bar{x} \pm SD$ of the percentage of baseline values., \square , is chemically control group; \blacksquare , UTI group; \square , cooling group; \blacksquare , flush group.

UTI 投与群, 冷却群, 前灌流群ともに SOD 阻害率は有意差を認めなかった (図19).

6. 組織学的所見

各群の病理組織所見を表4に示す. 開胸時所見ではいずれの群でも気腫性変化を所々に認めたが, 肺泡構造は保たれ含気は良好であった. 肺泡隔壁の肥厚および炎症細胞浸潤は認められなかった (図 20A, 図 21A, B, C).

非阻血対照群ではクランプ後2時間では開胸時と比較して肺の組織学的所見に変化は認めなかった (図 20B). クランプ後4時間でも開胸時の所見と変化はなく, 好中球の浸潤や胸膜下出血は認められなかった (図 20C).

温阻血対照群では再灌流後2時間では肺泡隔壁には好中球がびまん性に中等度, または部分的に高度に浸潤し, 肺胞内水腫および出血を認めた (図 22A). 再灌流後4時間では肺泡隔壁および肺胞内に, 高度, びまん性に好中球が浸潤し, 肺胞内水腫および出血も高度に増加していた (図 23A). また, 胸膜にも高度の線維索性胸膜炎がみられた.

UTI 投与群は再灌流後2時間では肺泡隔壁に好中球がやや増加し中等度, 散在性に浸潤しており軽度の肺胞内水腫を認めた (図 22B). 再灌流後4時間では肺泡隔壁に好中球が増加し中等度, びまん性に浸潤していた. 肺胞内水腫および出血は軽度から中等度認め (図 23B), 胸膜には軽度から中等度の線維索性胸膜炎を認めた.

冷却群では再灌流後2時間では肺泡隔壁に好中球がやや増加し中等度, 散在性に浸潤しており中等度の肺胞内水腫を認めた (図 22C). 再灌流後4時間では肺泡隔壁に好中球が中等度, びまん性に浸潤し, 軽度から中等度の肺胞内水腫を認めた. 胸膜への好中球の浸潤は軽度であった (図 23C).

前灌流群では再灌流後2時間では間質は肥厚し, 肺胞内水腫

が強い部位も認められた. 肺泡隔壁に好中球が中等度, びまん性に浸潤していた (図 22D). 再灌流後4時間では肺泡隔壁の好中球は増加し中等度, びまん性に浸潤していた. 肺胞内水腫および出血は中等度であり好中球の浸潤も認められた (図 23D).

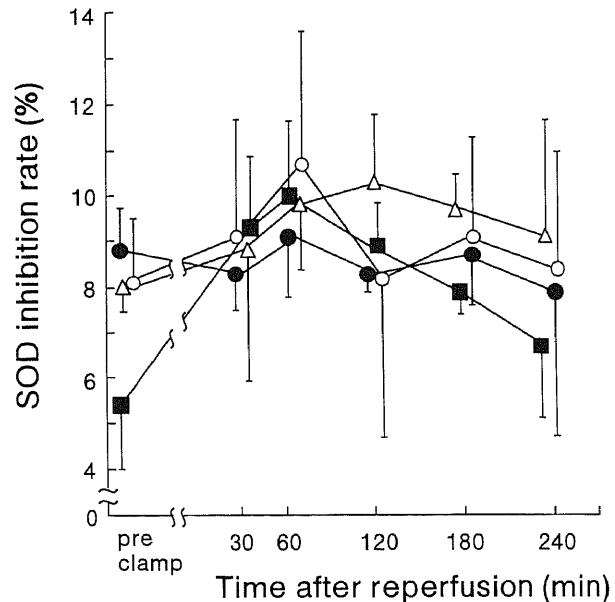


Fig. 19. Changes in SOD inhibition ratio.

Changes in SOD inhibition ratio before and after reperfusion. Data are shown as $\bar{x} \pm SD$ value. ■, control group; ●, UTI group; ○, cooling group; △, flush group.

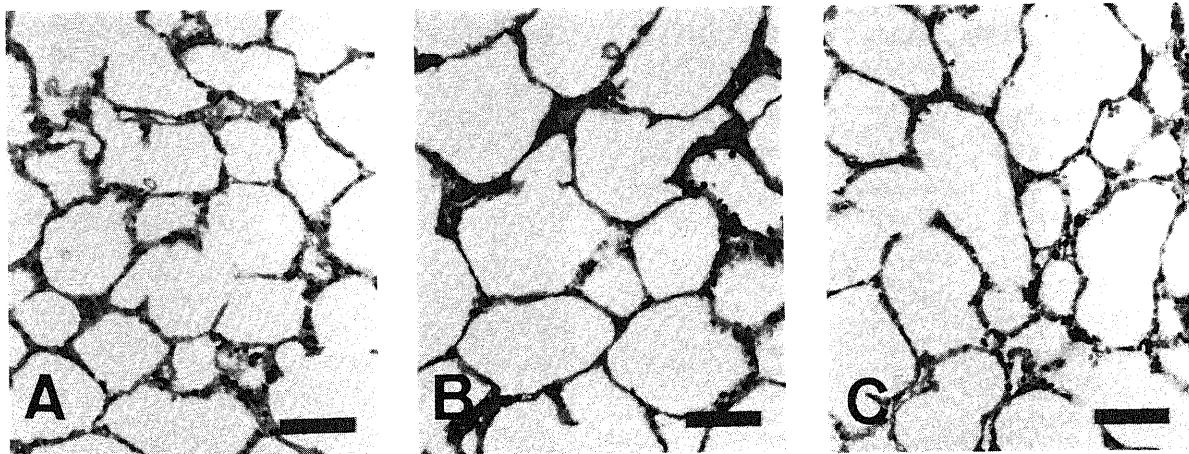


Fig. 20. Photomicrographs of sequential histologic changes of lung in nonischemic group. (A) A lung specimen before clamping the right pulmonary artery and main bronchus showing normal morphological alveoli. (B) A lung specimen at 2 hours after clamping the right pulmonary artery and main bronchus showing unremarkable change. (C) A lung specimen at 4 hours after clamping showing no significant change with no evidence of neutrophilic infiltration. A, B, C. HE stain. Scale bar indicates 250 μm .

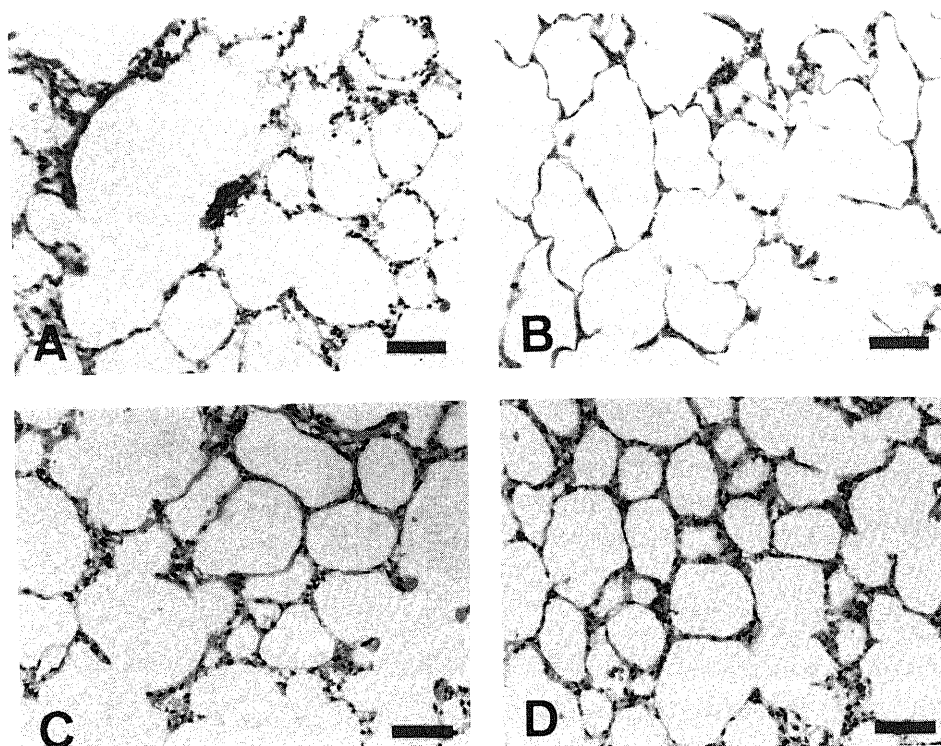


Fig. 21. Photomicrographs of the lung before reperfusion. (A) Ischemic control group. (B) UTI group. (C) Cooling group. (D) Flush group. All group show almost normal alveoli. A, B, C, D. HE stain. Scale bar indicates 250 μ m.

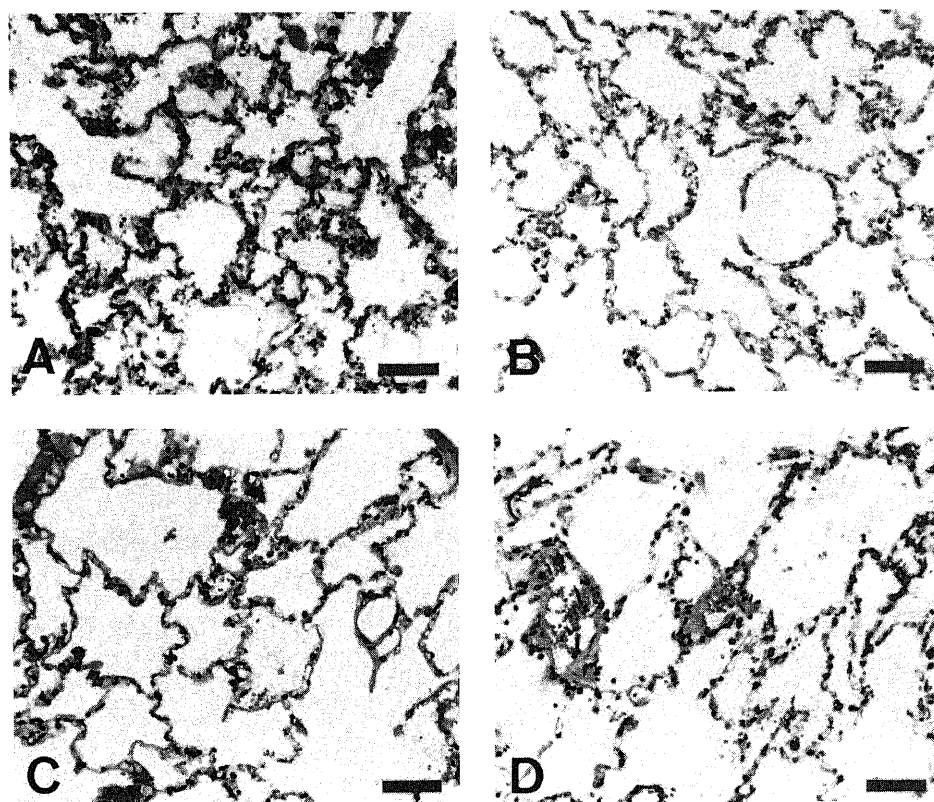


Fig. 22. Photomicrographs of the lung at 2 hours after reperfusion. (A) Ischemic control group. Intraalveolar septa are filled with neutrophils. Moderate proteinaceous fluid with a few neutrophils and mild hemorrhage is present in alveoli. (B) UTI group. Intraalveolar septa are focally infiltrated by neutrophils. Mild edema fluid is present in some alveoli. (C) Cooling group. Intraalveolar septa are focally infiltrated by neutrophils. Mild edema fluid is seen in the alveoli. (D) Flush group. Intraalveolar septa are diffusely infiltrated by neutrophils. Moderate edema fluid is present in some alveoli. A, B, C, D. HE stain. Scale bar indicates 250 μ m.

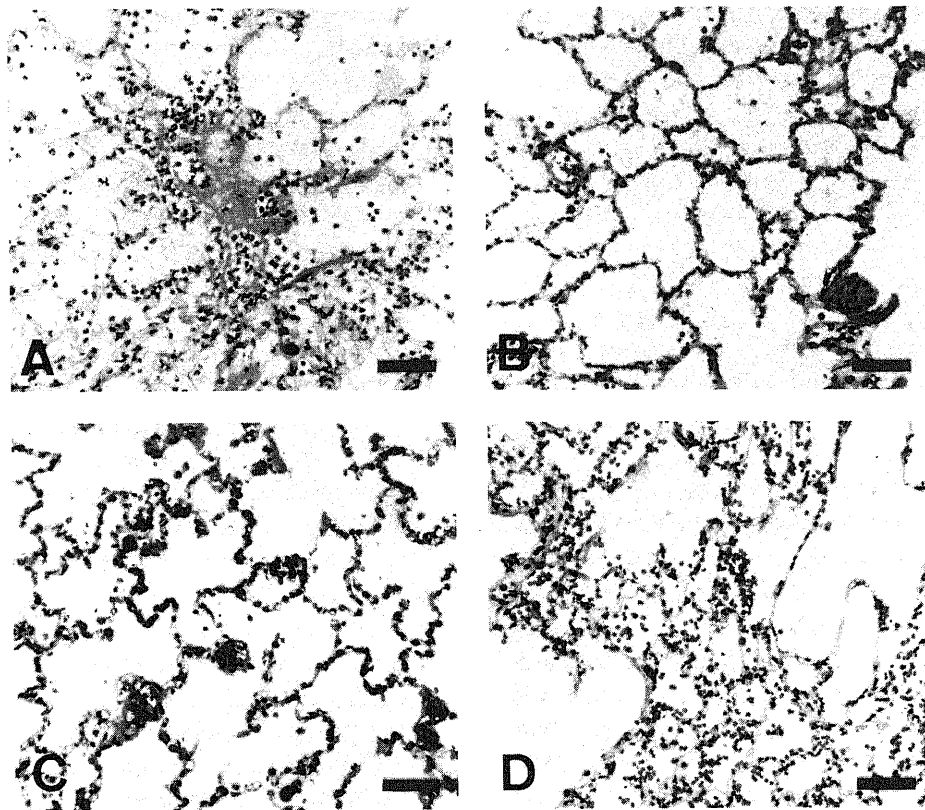


Fig. 23. Photomicrographs of the lung at 4 hours after reperfusion. (A) Ischemic control group. The interstitium is notable thickened with proteinaceous fluid and many neutrophils. Severe edema fluid with scattered neutrophils and moderate hemorrhage is more diffusely present in the alveoli. (B) UTI group. Septa are diffusely infiltrated by neutrophils. Mild edema fluid and hemorrhage are present in the alveoli. (C) Cooling group. Intraalveolar septa are diffusely infiltrated by neutrophils. Moderate edema fluid and mild hemorrhage are present in the alveoli. (D) Flush group. Intraalveolar septa are diffusely infiltrated by neutrophils. Moderate edema fluid, mild hemorrhage and a few neutrophils are seen in the alveoli. A, B, C, D. HE stain. Scale bar indicates 250 μ m.

考 察

肺癌に対する ECLR は Vogt-Moykopi らによって低肺機能患者の肺門部肺癌に対する肺全摘術にかわる手技として1992年に初めて報告された。ECLR は肺機能の温存と肺癌手術の根治性を兼ね備えた術式であるが、吻合部合併症の頻度が高く、手術死亡率も高いものである。過去20年間における当科で施行した肺癌手術1292例中、肺摘除症例は177例であり、術中所見および術後の病理学的所見から、ECLR を行いえたと思われる症例は21例であった。その内訳としては腫瘍が中枢側の肺動脈、または肺静脈に浸潤していたり、肺門部の炎症性疾患のために術前・術中の評価からでは腫瘍から十分に距離をとって肺葉切除を行うことが困難であった症例があげられる。

同種移植に関しては1951年に Juvenelle ら⁸⁾によってイヌを用いた実験が始められ、現在その手術手技はほぼ確立されたものとなっている⁹⁾。近年、体格の小さい被移植者に対して肺葉移植術の試みが行われている^{10)~13)}が、部分肺移植では肺静脈吻合部に血栓を形成し、肺静脈の狭窄・閉塞を引き起こすことが多い^{14)~16)}。肺静脈の狭窄は肺水腫および肺動脈の閉塞をきたす。気管支吻合部末梢側の気管支は術後早期には肺動脈-気管支動脈吻合による肺動脈血の逆流によって栄養されており¹⁷⁾、

肺動脈の血流が低下することにより気管支吻合部の血流も低下し、縫合不全を生じ易くなる。本研究においても R1 群と R2 群の各1頭は肺静脈の血栓形成から肺静脈、肺動脈の閉塞をきたし、その結果、気管支吻合部の血流が低下して気管支吻合部の縫合不全をきたしたものと考えられた。部分肺移植では移植肺の肺動脈と気管支の長さの不釣り合いを調整することが難しく、肺静脈の過伸展や屈曲によって血栓を生じやすいので肺静脈の吻合には特に留意すべきであろう。肺静脈の吻合部狭窄の予防にはステントの挿入やバイタリウム管の使用など吻合口を拡大する方法⁸⁾や、肺静脈に心房の一部 (atrial cuff) を付けて肺を摘出する方法^{9) (15) (16) (18) (19)}も報告されており、これらの手法を用いることも一助となる。気管支吻合に関しては原則として端々吻合を施行したが、吻合径に大きな差がある場合には端々吻合に固執せず、テレスコープ型吻合法²⁰⁾を用いた。テレスコープ型吻合は、術後90日目には端々吻合よりも強い抗張力を有するとの報告²¹⁾もあり、気管支長に余裕のある場合には有効な吻合法であると考えられた。肺動脈吻合に関しては一番手前で吻合できることから比較的容易に施行できたが、口径差の不均衡がある場合には末梢側肺動脈断端をS状にするなどの工夫¹⁸⁾も必要である。

肺癌に対して ECLR を施行する場合には、縦隔を含む広範

困な系統的リンパ節郭清を行う必要がある。しかし、リンパ節郭清が気管支吻合部の創傷治癒に及ぼす影響を肺移植で検討した報告はない。本研究では対照群、R1群に比べR2群の気管支吻合部組織血流が術後3日目から14日目までは低下する傾向にあった。気管支鏡検査でも吻合部の浮腫はR2群で遷延し、上皮の再生も遅延する傾向を認めた。胸部X線所見でもR2群で肺水腫が遷延した。またR2群の2頭では肺動静脈の閉塞を認めなかったにもかかわらず、気管支吻合部の縫合不全を起こした。リンパ節郭清による気管支周囲組織の剝離による気管支吻合部の血流低下に加え、肺からのリンパ流の鬱滞を生じたことにより、吻合部の創傷治癒が遅延して、時には吻合不全を生じたものと考えられる。これらのことから、広範なリンパ節郭清を施行した場合には、気管支吻合部の血流を改善する工夫が必要であると考えられる。気管支動脈の血行再建を施行した報告^{22,23)}もあるが、気管支動脈の径は細く手技的に難しい。これに対して気管支吻合部を縦隔組織、奇静脈²⁴⁾、壁側胸膜^{25,26)}、大網^{27,28)}、肋間筋²⁹⁾、心膜周囲脂肪³⁰⁾などにより被覆する方法は簡便である。被覆材料の中では血流量、抗感染力の点から大網による被覆が最も有効であると思われる^{27,28,31)}。手術手技上の注意点としては気管支を切離する際に移植肺の気管支を吻合の余裕だけを残して区域支配枝部口側ぎりぎりまで切断すること³²⁾により周囲組織からの血流を得やすくすることも重要である。また、吻合部の創傷治癒には軟骨膜が関与しており¹⁾、気管支周囲組織の剝離やクランプによって気管支軟骨が損傷されないよう努めることも肝要である。さらに術後は充分な酸素を投与して肺動脈血中の酸素分圧を高く維持することにより、気管支吻合部組織の酸素濃度を十分に保つべきである。

R2群の1頭で術後に気管支吻合部狭窄をきたしたが、吻合部狭窄の原因としては吻合部の過剰の張力、感染、血行障害、管径の不一致、縫合時の気管支軟骨の損傷、吻合部気管支の屈曲などがある³³⁾。これらの点に注意して吻合を行うとともに吻合部狭窄に対してはレーザー焼却³⁴⁾やステント挿入³⁵⁾などの治療が有効であると思われる。また、本術式では部分肺移植であるため死腔を生じることは避けられない。死腔の存在は空気漏れや胸水貯留の遷延、膿胸の発生などの危険性がある。摘出肺の体外操作中は極力清潔操作に努めるとともに愛護的操作により移植肺の臓側胸膜の損傷を防ぐように留意すべきである。上記の問題点に留意し、技術を習得し、手技を改善することにより手技的には本術式が安全な術式となりうると考えられる。

ECLRでは同種肺移植に比べて長時間の虚血に曝されることはないが、肺の摘出、体外での操作、吻合時間を含めて約2時間の虚血時間を要すると思われる。ECLRの適応症例としては肺気腫、石綿肺などの肺の機能的予備力の低い症例が対象となることが多いと考えられ、機能の良好な肺を移植する場合に比べて同じ虚血時間でも肺に与える障害は大きいものと予測される。このためECLRにおいては手技的な問題の他にも、体外での保存による肺の障害、移植後再灌流障害を極力抑えることが術後合併症の減少および移植肺の生着に関与してくる。本研究では2時間の温阻血の影響を検討するとともに冷却保存、前灌流の効果およびUTI投与による虚血後再灌流障害抑制に関して検討した。

2時間の温阻血が肺へおよぼす影響、すなわち移植肺の機能を正しく評価するためには移植直後に対側肺摘除³⁶⁾、あるいは対側肺動脈結紮³⁷⁾を行い、移植肺のみの肺機能を評価する必要

がある。実験2では再灌流開始直後から対側肺動脈の結紮、対側主気管支のクランプを行い、移植肺のみの血流と換気で評価した。非阻血対照群はいわゆる右肺全摘術に匹敵するものであり、温阻血のない状態での右肺動脈結紮、右主気管支クランプの影響を検討した。非阻血対照群においてはPaO₂、ETV、mPAP、病理組織像は経時的にほとんど変化なく、右肺動脈結紮、右主気管支クランプが心機能、肺機能に与える影響はごく軽度であると考えられた。これに対し2時間の温阻血を施行した温阻血対照群の心機能は非阻血対照群と比べて有意差を認めなかったが、再灌流後にはETVの増加、PaO₂の低下、mPAPの増加を認めた。病理組織学的にも時間の経過とともに好中球が浸潤し、肺胞内水腫や出血、胸膜炎が増悪した。このことから2時間の温阻血によって心機能はほとんど影響を受けないが、肺機能は著しい障害を受けることが示された。同種肺移植においても、2時間の温阻血後の再灌流により肺水腫と肺高血圧および低酸素血症が認められている。これらの機序としては以下のようなことが考えられている。肺胞上皮細胞は肺胞と血管との中隔としての役割を果たしているが虚血状態に対してきわめて脆弱である。虚血により肺胞上皮細胞が破壊をきたすと蛋白質を含む浸出液が肺胞内に充満する。この蛋白質が浸透圧作用により肺胞内に水分を引き込むとともにサーファタントと結合して、これを失活させ肺コンプライアンスが低下する³⁸⁾。一方、組織酸素濃度が極度に低下することにより血管壁の滲出性は増大し、リンパ脈管系の循環不全も加わり組織液の吸収が妨げられる。これに気管支動脈の切断による肺組織の循環不全が加わり、移植肺に浮腫性、出血性および壊死性の変化を起こす¹⁸⁾。また、肺胞内に浸出液で充満し、肺浮腫による非換気領域が出現すると、この領域への血流は右左シャントとして低酸素血症の主因となる。しかし、除神経の影響で低酸素性血管攣縮は起こりにくく、低換気領域への血流は維持され、低酸素血症を助長する。

同種肺移植の際の肺再灌流障害における好中球の役割に関しては近年様々な報告がある^{39)~42)}。この中でアルブミンの滲出は再灌流直後ではなく白血球が付着した後であるとの報告⁴³⁾もあり、細胞破壊には好中球の関与が指摘されている。また、活性酸素が再灌流障害の主たる原因である⁴⁴⁾とされ、その産生源としてヒポキサンチン-キサンチン酸化酵素系⁴⁵⁾が考えられてきた。近年では、好中球NADPHオキシダーゼ系^{46,47)}やアラキドン酸系^{48,49)}の産生源も注目され、活性酸素産生における好中球の関与が示されている。さらに阻血・再灌流によって障害を受けた血管内膜に白血球が付着して、細胞障害を引き起こす⁴⁹⁾。活性化された好中球は活性酸素の生成とともにリゾゾームからヒアルロニダーゼ、エラスターゼ、カタプシンG、コラゲナーゼなどのプロテアーゼを放出し、肺結合組織、肺胞および血管内皮細胞基底膜の構成成分であるコラーゲンを分解し透過性亢進型の肺水腫を作る^{49)~51)}とされている。このように、好中球は再灌流障害において重要な役割を果たしている。本研究でも好中球の毛細血管や肺胞壁での増加に伴い、肺水腫(ETV増加、病理学的肺胞内水腫)、低酸素血症が増悪していくことが観察された。

筆者は、リゾゾーム膜を安定化させ、好中球からのリゾゾーム酵素を抑制する作用を持つといわれるUTIに注目し、再灌流障害に対するUTIの効果を検討した。UTIは血中のインター- α -トリプシン抑制体を前駆体とするヒト尿由来の分子量

67,000の糖蛋白である。UTIはトリプシンを始めキモトリプシン、エラスターゼ、ヒアルロニダーゼ、カテプシンG、コラゲナーゼなどの酵素活性を阻害し、リゾソーム膜の安定化、循環障害の改善、代謝異常の改善、心筋抑制因子の産生抑制、免疫機能改善に関与し、利尿作用、抗ショック作用を有しているとされる⁵²⁻⁵⁴。また、UTIは炎症や癌など侵襲が生体に加わると増加すること、免疫グロブリンと複合体を形成すること、副腎皮質ホルモンを投与するとその活性が増加すること、肝癌細胞から抽出された血管内皮細胞増殖因子の一つがUTIと同一のアミノ酸配列を持つことから生体防御機構を有すると考えられており⁵⁵、移植の際の再灌流障害や術後の末梢循環不全に対しても有用であると考えられる。

本研究においてUTI投与群は温阻血対照群に比べて心機能には差を認めなかったが、再灌流後のETVおよびPaO₂は有意に良好であった。また、有意差を認めなかったものの経時的なmPAPの上昇はUTI投与群で抑制されている傾向を示し、UTIが肺水腫や肺血管抵抗の増悪を抑制した結果であると考えられた。病理組織学的にもUTI投与群では好中球の浸潤や肺胞内水腫、出血が抑制されており、ATPの低下も温阻血対照群に比べて抑制される傾向にあった。以上のことからUTI投与によって主に好中球の活性の抑制を介して再灌流障害が抑制されることが示唆された。

肺が阻血に耐えうる時間は常温無気肺の場合2時間程度が限度⁵⁶であり、何らかの予防策をとらなければ、移植肺のみで生存することは困難である。保存時間を延長し、肺の障害を少なくするために摘出肺の浸漬冷却、空気冷却、肺血管床の前灌流、換気法に関して検討されてきた^{56,57}。現在では肺血管床の前灌流後の単純浸漬冷却法が肺移植で用いられることが多い⁵⁸が、保存液の組成や保存温度、灌流液の圧など未だ解明すべき問題点も多い。また、ECLRにおいては体外で病巣を取り除く操作を要するので、同種肺移植とは異なりその保存法は限られたものとなる。

摘出肺では肺細胞の代謝が継続しているのに対し、阻血により基質の供給が絶たれ細胞障害が生じる。細胞の代謝を抑制し、保存中の肺の障害を抑制する目的で筆者は4℃の氷水冷却保存の検討を行った。冷却群では温阻血対照群に対し、ETVおよびPaO₂が有意に良好であり、ATPの低下は抑制される傾向にあった。病理組織学的にも、温阻血対照群に比べ好中球の浸潤が抑制され、胸膜や肺胞内の変化も少なかった。このことから冷却により細胞代謝が低下しその破壊が抑制されたものと考えられた。再灌流後180分と240分で冷却群では温阻血対照群に比べ心機能が低下する傾向があったが、その理由として冷却による体温の低下が考えられる。臨床的には肺は体外に摘出されており体温が低下することはないと考えられる。保存温度に関しては従来4℃前後が至適とされており^{59,60}、本研究でも冷却温を約4℃前後に設定し良好な結果が得られた。しかし、低温域の蛋白質の立体配座の変化、26℃以下での生体膜を構成する脂質の流動性の低下、Na⁺/K⁺ ATPaseの10~20℃以下での失活など⁴⁶の問題があり至適温度を決定するのは困難である。最近では8~10℃が至適温度であるとの報告⁶¹⁻⁶³もあるが、同種肺移植のような保存条件を得ることはECLRでは難しく、本研究のような単純な保存法の方がむしろ有用であると考えられる。

前灌流の有用性に関しては賛否両論^{64,65}があり、確立された

灌流法はない。また、肺動脈からだけでなく、気管支動脈からの灌流が有用であるとの報告^{66,67}もある。前灌流の目的は保存肺の効率的な内部冷却と表面冷却を併用することにより、より早く均一な冷却効果を得ることにある。また、残留血液を洗い出し血管床を確保することにより、保存血液中の好中球自体とその活性物質や機能の低下した赤血球を除去することができる⁶⁸。臨床的にはEuro-Collins液、University of Wisconsin (UW)液などの細胞内組成液が用いられることが多い⁶⁹が、半田ら⁶⁹やSundaresanら⁷⁰は間質性浮腫を防ぐために灌流液にコロイドを加える必要があり、細胞内液よりもリン酸バッファーを含む細胞外液が有効であるとしている。

筆者も細胞外組成液である乳酸加リンゲル液を用いて前灌流の効果を検討した。前灌流群では温阻血対照群に対しETVおよびPaO₂でわずかに良好な結果を得たが、UTI投与群および冷却群に比べて不良であった。mPAPは再灌流直後より上昇し、病理組織学的には温阻血対照群に比べて若干好中球の浸潤が抑制されたものの肺胞内水腫が強かった。また、肺胞内出血や胸膜炎も中等度認められた。エネルギーチャージはほとんど変化がみられず、ATP低下の抑制も少なかった。乳酸加リンゲル液による前灌流法はある程度の有効性は認められるもののその効果は少ないと考えられた。低圧系の肺循環において、静水圧の上昇は肺水腫の原因となることから灌流圧の問題も指摘されている。本研究で前灌流群で再灌流後早期より肺水腫が生じた理由として、灌流液の浸透圧や灌流速度および灌流圧が関係している可能性もあると考えられた。

臨床の同種肺移植では肺を膨張させた状態で肺の保存が行われている。本実験でも肺を膨張させた状態で保存したが、常温下に肺を膨張させれば保存時間は最長3~5時間^{37,71}、10℃前後の冷却を加えると6時間⁹、さらに換気すれば20時間⁷²保存できるとの報告がある。また、虚血下では肺を膨張させる圧が高いほど肺胞内のサーファクタントの量が増加するとの報告もある⁷³。本研究でも保存中に肺が虚脱すると容易に肺水腫が進行し、再移植後の肺機能の悪化をきたし易かった。このことから、ECLRにおいても肺胸膜の損傷を少なくして可及的に膨張させた状態で病巣のある肺葉を摘出することが必要であると考える。

本研究では肺組織の代謝の指標として、高エネルギーリン酸化合物含量を用いた。細胞がショックに陥るとATPはADP、AMPを経て尿酸に分解して細胞内のATP含量が減少する。虚血下ではミトコンドリアのKrebs回路が阻害されるためにATPが十分に補給されず、細胞内のエネルギーレベルは低下する。これによって、代謝反応は破綻し、Na⁺/K⁺ ATPase (ナトリウムポンプ)の機能が抑制され⁷⁴、その結果、イオンや水分の移動が起き細胞は膨張し、細胞内各器官の機能保持と代謝が障害される⁷⁵。このようにATPの増減が細胞のエネルギー代謝活性の指標として、またエネルギーチャージが細胞内のエネルギーのバランスを知る指標として用いられている⁷⁶。肺は他臓器に比べ、虚血によるATP減少は少なく⁷⁶、肺胞気酸素分圧が10mmHg以下になるまで減少しない⁷⁷という報告もある。エネルギーチャージは各群ともに開胸時、術後2時間、4時間でほとんど変化がみられなかった。しかし、ATPは各群ともに経時的に減少した。これは虚血による細胞障害に加え、肺水腫の進行や肺胞コンプライアンスの低下による気道閉塞のため末梢肺胞の酸素分圧が低下したことによるものと考えられる。

また、温阻血対照群に対し UTI 投与群、氷冷却群では ATP 減少が抑制される傾向にあり、エネルギー代謝の面から UTI 投与や氷冷却の肺の保存、再灌流障害に対する有用性が示唆された。

今回、活性酸素の影響を知る指標として SOD 阻害率の測定をしたが、各群ともに有意な変化を認めなかった。また、一酸化窒素代謝産物の cGMP や亜硝酸/硝酸イオン ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) を血管内皮細胞障害の指標として測定したが阻血による有意な変化を認めなかった。

本研究の結果から ECLR を手技的に安全に施行するためには、静脈の吻合に留意し、広範なリンパ節郭清を施行する場合には、気管支吻合部を大網などで被覆する必要があると考えられた。また、冷却保存、UTI の投与により、移植肺の障害は抑制され、術後合併症の軽減にもつながるものと考えられる。さらに保存時間が延長されれば肺癌病巣の切除のみならず、術中体外照射を行ったり、体外で強力な局所化学療法を施行したのち再移植するなど ECLR は発展性のある術式となるであろう。

結 論

ECLR を安全な術式として確立することを目的として以下の実験を施行した。実験 1 ではイヌで自家肺同所移植モデルとリンパ節郭清を施行した部分肺移植モデルを作成して ECLR の手技上の問題点とリンパ節郭清の影響を検討した。実験 2 ではイヌで左肺の 2 時間温阻血モデルを作成し、体外での保存、再灌流障害に対しての UTI 投与、冷却保存および肺血管床前灌流の効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 実験 1 で同所自家肺移植群 (対照群) では衰弱した 1 頭ののぞき 4 頭全頭が長期生存した。R1 群では 7 頭中 4 頭が長期生存し、3 頭が肺炎、衰弱、膿胸で死亡した。R2 群では 7 頭中 2 頭が長期生存し、5 頭が出血、肺炎、気管支吻合部縫合不全で死亡した。R1 群の 1 頭と R2 群の 1 頭で肺静脈吻合部に血栓による閉塞を認めた。長期生存した R2 群の 2 頭のうち 1 頭は気管支吻合部の肉芽による閉塞を認めた。

2. 胸部 X 線所見では対照群は術後 3 日目に若干の肺水腫を認めたが 7 日目以後は正常化した。R1 群では術後 3 日目には肺水腫を認めたが、7 日目には軽減した。R2 群では 3 日目の肺水腫が強く、7 日目でも持続する傾向にあった。

3. 気管支鏡所見では対照群および R1 群では術後 3 日目では吻合部は浮腫状でやや蒼白であったが、術後 7 日から 14 日目には浮腫はなくなり粘膜上皮の再生は良好であった。R2 群では 3 日、7 日には吻合部の強い浮腫を認め、対照群や R1 群よりも吻合部の創傷治癒が遅延する傾向にあった。

4. 気管支吻合部の健常部に対する組織血流比は、対照群では術後 3 日目で 62.6% と低下したが 7 日目には 80.5% まで回復した。R1 群でも同様に術後 3 日目で 69.5% と低下したが 7 日目には 82.7% と回復した。一方、R2 群では術後 3 日目で 31.6% まで低下し、7 日、14 日でも 44.6%、71.0% と対照群や R1 群に比べ血流は低下する傾向を認めた。

5. 長期生存例では各群ともに気管支、肺動静脈の生着は良好で移植肺組織も正常であった。

6. 実験 2 で温阻血対照群は非阻血対照群に対し、有意に PaO_2 が低下し、ETV および mPAP は有意に高かった。病理組織学的には温阻血対照群で肺動脈中隔・肺動脈への著しい好中球の浸潤、肺動脈水腫・出血、および線維素性胸膜炎を認め

た。これらの所見は好中球の浸潤が強くなるにしたがい悪化した。エネルギーチャージは温阻血対照群で経時的な変化を認めなかったが、ATP は経時的に減少した。

7. UTI 投与群および冷却群は温阻血対照群に対して経時的に有意に PaO_2 は高く、ETV の上昇も抑制された。mPAP は有意差を認めなかった。病理組織学的でも UTI 投与群および冷却群では好中球の浸潤や肺動脈水腫・出血が抑制されていた。エネルギーチャージは各群ともに経時的にほとんど変化を認めなかったが、移植肺 ATP の減少は UTI 投与群および冷却群で抑制される傾向を認めた。

8. 前灌流群では ETV の上昇は温阻血対照群に比べて有意に抑制されたが、 PaO_2 および mPAP は両群間で有意差を認めなかった。病理組織学的には、好中球の浸潤はやや抑制されていたが、肺動脈水腫や出血は比較的強く認められた。エネルギーチャージはほとんど経時的な変化を認めず、ATP の経時的測定でも変化幅が大きかった。

以上の結果より、ECLR においては、特に肺静脈の吻合に留意し、縦隔リンパ節郭清施行時には吻合部の被覆などの吻合部の血流を確保する工夫が必要である。また、保存中の肺障害、虚血後肺再灌流障害の抑制に対しては UTI 投与および冷却保存は有効であった。

手技的問題、保存および再灌流障害の問題を解決することにより ECLR は臨床的に安全に施行できるものと考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始ご懇篤なる御指導、御校閲を賜りました渡辺洋子教授に深甚なる謝意を捧げます。また、病理学的検討に際し御助言、御指導を賜りました第一病理学教室中西功夫教授、赤祖父美和博士に心からの感謝の意を表します。統計学処理について御指導を賜りました衛生学教室谷井秀治助教授に心からの感謝の意を表します。終始直接御教示、御助言を賜りました小田誠博士に心からの感謝の意を表します。併せて本研究にご協力いただきました第一外科教室員各位に深く感謝致します。

文 献

- 1) Sicard, G. A., Valentin, L. I., Freeman, M. B., Allen, B. T. & Anderson, C. B.: Renal autotransplantation: An alternative to standard renal revascularization procedures. *Surgery*, 104, 624-630 (1988).
- 2) Pichlmayr, R., Grosse, H., Hauss, J., Lamesch, P. & Bretschneider, H. J.: Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br. J. Surg.*, 77, 21-26 (1990).
- 3) Yanaga, K., Kishikawa, K., Shimada, M., Kakizoe, S., Higashi, H., Nishizaki, T., Matsumata, T., Kanematsu, T. & Sugimachi, K.: Extracorporeal hepatic resection for previously unresectable neoplasms. *Surgery*, 113, 637-643 (1993).
- 4) Vogt-Moykopf, I.: Thoraxchirurgie: Stand und Ausblick, 1. auflage, p142-143, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1993.
- 5) Connaughton, P. J., Bahuth, J. J. & Lewis, F. J.: Lung ischemia up to six hours; influence of local cooling in situ on subsequent pulmonary function. *Disease of the*

chest, 41, 404-408 (1962).

6) 石部裕一, 末包慶太, 中村正人, 泉 貴文, 牟田高士, 佐藤公彦, 大井元晴, 佐川弥之助: 熱とナトリウムを用いる二重指示薬希釈法による肺血管外水分量測定の実験的研究. 麻酔, 35, 373-378 (1986).

7) 横山利光: 肺水腫症例における熱-ナトリウム二重希釈法による血管外肺内水分量測定の意義について. 東女医大誌, 62, 609-617 (1992).

8) Juvenelle, A. A., Citret, C., Wiles, Jr., C. E. & Stewart, J. D.: Pneumonectomy with replantation of the lung in the dog for physiologic study. J. Thorac. Surg., 21, 111-115 (1951).

9) Veith, F. J. & Richards, K.: Improved technique for canine lung transplantation. Ann. Surg., 171, 553-558 (1970).

10) Crombleholme, T. M., Adzick, N. S., Longaker, M. T., Bradley, S., Duncan, B. W., Verrier, E. D. & Harrison, M. R.: Reduced-size lung transplantation in neonatal swine: Technique and short-term physiological response. Ann. Thorac. Surg., 49, 55-60 (1990).

11) Kern, J. A., Tribble, C. G., Chan, B. B. K., Flanagan, T. L. & Kron, I. L.: Reduced-size porcine lung transplantation: long-term studies of pulmonary vascular resistance. Ann. Thorac. Surg., 53, 583-589 (1992).

12) Bisson, A., Bonnette, P., Perruchoud, A., Leroy, M., Colchen, A., Raffin, L. & Loirat, P.: Left lower lobe transplantation during a bilateral single lung transplantation (pulmonary lobe transplantation). Eur. J. Cardio-thorac. Surg., 6, 568-570 (1992).

13) Gago, O., Benfield, J. R., Nigro, S. L. & Adams, W. E.: Left lower pulmonary lobe transplantation. J. A. M. A., 25, 306-311 (1965).

14) 春日井敏夫: 肺全摘後の自家肺葉移植術の実験的研究. 名古屋市大医誌, 45, 255-267 (1994).

15) Neptune, W. B., Wellar, R. & Bailay, C. P.: Experimental lung transplantation. J. Thorac. Surg., 26, 275-289 (1953).

16) 広瀬正徳: 自家肺接着に関する実験的研究, 手術手技ならびに病態生理を中心として. 抗研誌, 16, 432-456 (1962).

17) Ishihara, T., Nemoto, E., Kikuchi, K., Kato, K. & Kobayashi, K.: Does pleural bronchial wrapping improve wound healing in right sleeve lobectomy?. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 89, 665-672 (1985).

18) Cooper, J. D., Pearson, F. G., Patterson, G. A., Todd, T. R. J., Ginsberg, R. J., Goldberg, M. & Demajo, W. A. P.: Technique of successful lung transplantation in humans. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 93, 173-181 (1987).

19) 藤村重文, 近藤 丘, 山内 篤, 半田政志, 岡部 健, 仲田 祐: 一期的両側自家肺移植に関する研究-とくに肺静脈吻合法の改良ならびに移植肺血行抵抗に関する検討-. 移植, 15, 25-31 (1980).

20) Calhoon, J. H., Grover, F. L., Gibbons, W. J., Bryan, C. L., Levine, S. M., Bailey, S. R., Nicholls, L., Lum, C. & Trinkle, J. K.: Single lung transplantation. Alternative indication and technique. J. Thorac. Cardiovasc.

Surg., 101, 816-825 (1991).

21) 高橋 敦: 気道再建法とその創傷治癒過程に関する実験的研究. 特に肺移植におけるテレスコープ吻合について. 十全医会誌, 103, 320-329 (1994).

22) Pinsker, K. L., Veith, F. J., Kamholz, S. L., Montefusco, C., Emeson, E. & Hagstrom, W. C.: Influence of bronchial circulation and corticosteroid therapy on bronchial anastomotic healing. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 87, 439-444 (1984).

23) Mills, N. L., Boyd, A. D., Gheranpong, C. & Spencer, F. C.: The significance of bronchial circulation in lung transplantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 60, 865-878 (1970).

24) Paulson, D. L., Urschel, Jr., H. C., McNamara, J. J. & Shaw, R. R.: Bronchoplastic procedure for bronchogenic carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 59, 38-48 (1970).

25) 渡辺洋宇, 佐藤日出夫, 小林弘明, 飯田茂穂, 木元春生, 市橋 匠, 皆川真樹, 山下良平, 村上真也, 岩 喬: 肺癌に対する気管・気管支形成術とその成績. 日胸外会誌, 34, 140-146 (1986).

26) Jensik, R. J., Faber, L. P., Milloy, F. J. & Amato, J. J.: Sleeve lobectomy for carcinoma. A ten-year experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 64, 400-412 (1972).

27) Morgan, E., Lima, O., Goldberg, M., Ferdman, A., Luk, S. K. & Cooper, J. D.: Successful revascularization of totally ischemic bronchial autograft with omental pedicle flaps in dogs. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 84, 204-210 (1982).

28) Lima, O., Goldberg, M., Peters, W. J., Ayabe, H., Townsend, E. & Cooper, J.: Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 83, 418-421 (1982).

29) Fell, S. C., Mollenkopf, F. P., Montefusco, C. M., Mitsudo, S., Kamholz, S. L., Goldsmith, J. & Veith, F. J.: Revascularization of ischemic bronchial anastomoses by an intercostal pedicle flap. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 90, 172-178 (1985).

30) Brewer, L. A., King, E. L., Lilly, L. J. & Bai, A. F.: Bronchial closure in pulmonary resection: A clinical and experimental study using a pedicled pericardial fat graft reinforcement. J. Thorac. Surg., 26, 507-532 (1953).

31) 君野孝二, 綾部公懿, 川原克信, 太田勇司, 伊藤重彦, 橋本 哲, 富田正雄: 気管支形成術における吻合部被覆の有用性に関する実験的・臨床的検討. 一特に実験的, 創傷治癒における吻合部血行再生について-. 日外会誌, 88, 1264-1267 (1987).

32) Pinsker, K. L., Koerner, S. K., Kamholz, S. L., Hagstrom, J. W. C. & Veith, F. J.: Effect of donor bronchial length on healing. A canine model to evaluate bronchial anastomotic problems in lung transplantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 77, 669-673 (1979).

33) 綾部公懿, 川原克信, 母里正敏, 岩本 勲, 高田利夫, 江口正明, 君野孝二, 太田勇司, 長谷川宏, 謝 家明, 吉田隆一郎, 橋本 哲, 伊藤重彦, 原 信介, 富田正雄: 気管・気管支

形成術後の合併症に関する検討—とくに吻合部狭窄を中心に—。胸部外科, 39, 257-264 (1986).

34) 藤澤武彦, 山口 豊, 斉藤幸雄, 川野 裕, 田宮敬久, 野本靖史, 吉田成利, 柴 光年, 馬場雅行, 廣島健三, 大和田英美: 気管・気管支の瘢痕性, 肉芽性狭窄に対する内視鏡的 Nd: YAG レーザー治療の適応に関する検討. 気管支学, 17, 29-34 (1995).

35) 野守裕昭, 堀尾裕俊, 小林龍一郎: 腫瘍浸潤性および肉芽性気道狭窄に対するデュモン型ステント留置術. 気管支学, 17, 24-28 (1995).

36) 近藤 丘, 藤村重文, 半田政志, 山内 篤, 岡部 健, 仲田 佑: 肺保存に関する実験的研究—特に, 灌流液組成からみた成績について—. 移植, 15, 148-152 (1980).

37) Veith, F. J., Sinha, S. B. P., Graves, J. S., Boley, S. J. & Dougherty, J. C.: Ischemic tolerance of the lung. the effect of ventilation and inflation. J. Thorac. Cardiovas. Surg., 61, 804-810 (1971).

38) 八田光弘, 根本慎太郎, 斉藤 聡, 野々山真樹, 盆子原幸宏, 小柳 仁: 虚血肺の reperfusion injury に関する実験的検討. 日血外会誌, 1, 83-86 (1992).

39) Ide, H., Ino, T., Hasegawa, T. & Matsumoto, H.: The role of Leukocyte Depletion by in vivo use of leukocyte filter in lung preservation after warm ischemia. Angiology, 41, 318-327 (1990).

40) Uthoff, K., Zehr, K. J., Lee, P. C., Low, R. A., Baumgartner, W. A., Cameron, D. E. & Stuart, R. S.: Neutrophil modulation results in improved pulmonary function after 12 and 24 hours of preservation. Ann. Thorac. Surg., 59, 7-13 (1995).

41) 関戸伸明: ウサギ肺虚血後再灌流障害モデルにおけるインターロイキン-8 (IL-8) の関与. 十全医会誌, 102, 202-213 (1993).

42) Worthen, G. S., Haslett, C., Rees, A. J., Gumbay, R. S., Henson, J. E. & Henson, P. M.: Neutrophil-mediated pulmonary vascular injury. Synergistic effect of trace amounts of lipopolysaccharide and neutrophil stimuli on vascular permeability and neutrophil sequestration in the lung. Am. Rev. Respir. Dis., 136, 19-28 (1987).

43) 蘇原泰則: 再灌流性肺血管障害. 医学のあゆみ, 157, 301-304 (1991).

44) MacCord, J. M.: Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. N. Engl. J. Med., 312, 159-163 (1985).

45) Granger, D. N., Rutili, G. & McCord, J. M.: Superoxide radicals infelene intestinal ischemia. Gastroenterology, 81, 22-29 (1981).

46) Bando, K., Pillai, R., Cameron, D. E., Brown, J. D., Winkelstein, J. A., Hutchins, G. M., Peitz, B. A. & Baumgartner, W. A.: Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 99, 873-877 (1990).

47) Shasby, D. M., Vanbenthuyzen, K. M., Tate, R. M., Shasby, S. S., McMurtry, I. & Repine, J. E.: Granulocytes mediate acute edematous lung injury in rabbits and in isolated rabbit lungs perfused with phorbol myristate

acetate: Role of oxygen radicals. Am. Rev. Respir. Dis., 125, 443-447 (1982).

48) 藤田 直, 藤本陽子: アラキドン酸カスケードとラジカル過酸化反応. 日臨, 46, 2155-2160 (1988).

49) Senior, R. M., Tegner, H., Kuhn, C., Ohlsson, K., Starcher, B. C. & Pierce, J. A.: The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. Am. Rev. Respir. Dis., 116, 469-475 (1977).

50) Mainardi, C. L., Dixit, S. N. & Kang, A. H.: Degradation of type IV (basement membrane) collagen by a proteinase isolated from human polymorphonuclear leukocyte granules. J. Bio. Chem., 255, 5435-5441 (1980).

51) 小川道雄: 好中球の活性化と臓器障害—エラスターゼの作用を中心に—. 集中治療, 2, 67-83 (1989).

52) 吉田悦男, 美原 恒: 尿中プロテアーゼインヒビター. プロテアーゼとそのインヒビター. 生理的意義および病体との関連 (早石 修監修), 第1版, 97-103 頁, メジカルビュー社, 東京, 1993.

53) 大西治夫, 小雀浩治, 延原正弘: 蛋白分解酵素阻害剤 Urinastatin (Miraclid) 薬理作用. 応用薬理, 31, 663-675 (1986).

54) 澁谷靖義, 国広靖之: ウリナスタチンの組織崩壊防御作用. 薬理と治療, 14, 6057-6072 (1986).

55) Borrie, J. & Lichter, I.: Lung transplantation: technical problems. Thorax, 19, 383-398 (1964).

56) Haverich, A., Scott, W. C. & Jamieson, S. W.: Twenty years of lung preservation—a review. J. Heart. Transplant, 4, 234-240 (1985).

57) 松永幸宏: 空冷肺保存法の実験的研究. 浸漬保存との比較および prostaglandin I₂ の効果. 日呼外会誌, 9, 818-824 (1995).

58) 坪田典之, 中元賢武, 谷口清英, 新居清美, 川口 仁, 林 栄一, 前田昌純: 肺移植におけるドナー肺保存の研究: 前灌流の意義についての考察. 日呼外会誌, 5, 143-155 (1991).

59) Todd, T. R., Goldberg, M., Koshal, A., Menkis, A., Boychuk, J., Patterson, G. A. & Cooper, J. D.: Separate extraction of cardiac and pulmonary grafts from a single organ donor. Ann. Thorac. Surg., 46, 356-359 (1988).

60) Locke, T. J., Hooper, T. L., Flecknell, P. A. & McGregor, C. G. A.: Preservation of the lung. Comparison of topical cooling and cold crystalloid pulmonary perfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 96, 789-795 (1988).

61) 中元賢武: 肺移植における donor 肺保存の研究. A Study on donor lung preservation for transplantation. 阪大医学誌, 42, 505-517 (1990).

62) Wang, L. S., Yoshikawa, K., Miyosi, S., Nakamoto, K., Hsieh, C. M., Yamazaki, F., Cardoso, P. F. G., Schaefer, H. J., Brito, J., Keshavjee, S. H., Patterson, A. & Cooper, J. D.: The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 98, 333-342 (1989).

63) Steen, S., Sjöberg, T., Ingemansson, R. & Lindberg, L.: Efficacy of topical cooling in lung preservation: is a

- reappraisal due? Ann. Thorac. Surg., 58, 1657-1663 (1994).
- 64) Iumenstock, D. A., Lempert, N. & Morgado, F.: Preservation of the canine lung in vitro for 24 hours with the use of hypothermia and hyperbaric oxygen. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 50, 769-774 (1965).
- 65) Castagna, J. T., Shors, E. & Benfield, J. R.: The role of perfusion in lung preservation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 63, 521-526 (1972).
- 66) LoCicero, J., Massad, M., Matano, J., Greene, R., Dunn, M. & Michaelis, L. L.: Contribution of the bronchial circulation to lung preservation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 101, 807-815 (1991).
- 67) 五味測誠, 真崎義隆, 森岡晴記, 田中茂夫, 山本光伸, 庄司 佑: 肺保存における気管支動脈灌流の有効性について. 移植, 27, 759-763 (1992).
- 68) Kawahara, K., Ikari, H., Hisano, H., Takahashi, T., Honshou, S., Ayabe, H. & Tomita, M.: Twenty-four hour canine lung preservation using UW solution. Transplantation, 51, 584-587 (1991).
- 69) 半田政志, 近藤 丘, 藤村重文, 一ノ瀬高志, 山内 篤, 岡部 健, 斉藤 亮, 白石裕治, 仲田 佑: 48時間肺保存. 灌流液の緩衝効果について. 移植, 21, 288-293 (1985).
- 70) Sundaresan, S., Lima, O., Date, H., Matsumura, A., Tsuji, H., Obo, H., Aoe, M., Mizuta, T. & Cooper, J. D.: Lung preservation with low-potassium dextran flush in a primate bilateral transplant model. Ann. Thorac. Surg., 56, 1129-1135 (1993).
- 71) 田口 安: 温阻血肺における虚血許容時間延長のための肺換気の有用性. 日胸外会誌, 37, 2291-2297 (1989).
- 72) Joseph, W. L. & Morton, D. L.: Influence of ischemia and hypothermia on the ability of the transplanted primate lung to provide immediate and total respiratory support. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 62, 752-762 (1971).
- 73) Thomas, P. A., Buchman, R. J.: successful 20 hours preservation of ischemic canine lung by hypothermia combined with minimal ventilation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 62, 176-182 (1971).
- 74) 内藤和世, 岡隆 宏, 中根佳宏, 小玉正智, 橋本 勇: 低温保存細胞の K^+ 輸送におけるエネルギー勾配について. 移植, 15, 343-346 (1980).
- 75) 奥芝俊一: エンドトキシンショックイヌにおける肺の mitochondria 呼吸活性について. 一主として肺の循環, エネルギー代謝と治療を中心として. 救急医学, 6, 929-938 (1982).
- 76) Atkinson, D. E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. Biochemistry, 7, 4030-4034 (1968).
- 77) Fisher, A. B. & Dodia, C.: Lung as a model for evaluation of critical intracellular PO_2 and PCO_2 . Am. J. Physiol., 241, E47-E50 (1982).

Experimental Study of Extracorporeal Lung Resection Isao Matsumoto, Department of surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., 105, 309—332 (1996)

Key words extracorporeal lung resection, reperfusion injury, urinary trypsin inhibitor, topical cooling, pulmonary flushing

Abstract

Extracorporeal lung resection (ECLR) for lung cancer was performed in only a few centers abroad and was followed by a high rate of morbidity and mortality. The present study was to minimize the morbidity and to establish ECLR as a safe procedure. In the first experiment, we evaluated the technical problems and the effect of lymph node dissection by comparing the canine lung ECLR group (n=14) with the autotransplantation group (n=5). The ECLR group was divided into two subgroups: in the R1 group (n=7), only hilar lymph node dissection was performed; in the R2 group (n=7), systematic hilar and mediastinal lymph node dissection was performed. Four of the five dogs in the autotransplantation group survived until sacrifice and no complication occurred. Four of seven dogs in the R1 group survived 90 to 630 days after the surgery and complications were seen in two: pneumonia in one and bronchial anastomotic dehiscence in the other. Five of seven dogs in the R2 group died within 30 days after the surgery. The causes of death in the R2 group were bronchial anastomotic dehiscence in three, bleeding in one, and pneumonia in one. The chest roentgenogram showed severe pulmonary edema in the R2 group compared with the findings in the autotransplantation group and the R1 group. Bronchofiberscopic findings showed severe inflammatory changes at the anastomotic site in the R2 group. Delayed reepithelization was also seen in the R2 group. The tissue blood perfusion ratio of the autotransplantation group was 62.6% after 3 days and 80.5% after 7 days. The ratios in the R1 and R2 group were 69.5% and 31.6%, respectively, after 3 days, and 82.7% and 44.6%, respectively, after 7 days. In the second experiment using canine normothermic 2-hour ischemic model, the effects of ice cooling, initial pulmonary flush, and administration of urinary trypsin inhibitor (UTI) were evaluated. The ischemic control group showed significantly lower arterial oxygen pressure (PaO_2), and significantly higher extravascular thermal volume (ETV) and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) after reperfusion compared with those in the nonischemic control group ($p<0.01$).

Pathologically, the ischemic control group showed severe neutrophilic infiltration into the alveolar septa and alveoli, intraalveolar hemorrhage and edema, and fibrinous pleuritis. In the UTI group and the topical cooling group, PaO_2 was significantly higher ($p < 0.01$) and ETV was significantly lower ($p < 0.01$) after reperfusion than those in the ischemic control group, although mPAP was stable. In the UTI group and the topical cooling group, there was less decrease in the ATP level in the transplanted lung tissue. Pathologically, infiltration of neutrophils, intraalveolar hemorrhage and edema were reduced in both groups compared those with in the ischemic control group. In the pulmonary flush group, only the increase of ETV after reperfusion was reduced, but PaO_2 , mPAP, and the histopathological findings showed no difference compared with those in the ischemic control group. These results suggested that the tissue blood flow at the bronchial anastomotic site was reduced in ECLR by systematic lymph node dissection. Stricture and thrombus in the pulmonary venous anastomosis should be avoided by careful intraoperative management. Administration of UTI and topical cooling could preserve lung function after 2 hours of normothermic preservation.